

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof.Dr.H.B. Wuermeling

ALKOHOLABBAU BEI ASIATEN MIT
USUAL ACETALDEHYDDEHYDROGENASE

INAUGURAL - DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt
von
Rainer Sachse
aus
Düsseldorf

Düss. Erlangen 1984

1984 № 170



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Pharmakologie von Äthylalkohol	4
2.1 Pharmakodynamik	4
2.1.1 Wirkungen auf das Zentralnervensystem	4
2.1.2 Wirkungen auf die Leber	5
2.1.3 Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	5
2.1.4 Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	6
2.1.5 Wirkungen auf die Skelettmuskulatur	7
2.1.6 Wirkungen auf die Nieren	7
2.1.7 Wirkungen auf die Atmung	8
2.1.8 Teratogene Wirkungen	8
2.1.9 Wirkungen auf das Endokrinum	8
2.2 Pharmakokinetik	9
2.2.1 Resorption	9
2.2.2 Verteilung	10
2.2.3 Stoffwechsel	11
2.2.4 Enzyme des Alkoholabbaus	13
2.2.4.1 Die Alkoholdehydrogenase	15
2.2.4.2 Das MEOS	18
2.2.4.3 Die Catalase	18
2.2.5 Der Abbau des Acetaldehyds und seine Enzyme	19
3. Problemstellung	23
4. Methodik	24
4.1 Die Versuchsanordnung	24
4.2 Die Auswertung der Blutalkoholkurven	28

5.	Ergebnisse	32
5.1	Die Blutalkoholkurven und ihre Parameter	32
5.2	Klinische Veränderungen	41
5.2.1	Puls und Blutdruck	41
5.2.2	Veränderungen der Hautdurchblutung	41
5.2.3	Elektrokardiographische Veränderungen	42
5.2.4	Schlaf	42
5.3	Subjektive Alkoholwirkungen	42
5.3.1	Einschätzung des Alkoholspiegels	42
5.3.2	Mundtrockenheit und Durst	43
5.3.3	Heiterkeit	43
5.3.4	Veränderungen des Gravitationsempfindens	44
5.3.5	Wärmeempfindung	44
5.3.6	Geschmacksempfindung	44
5.3.7	Der subjektive Vergleich Alkohol oral - parenteral	46
6.	Diskussion	47
6.1	Die Versuchsanordnung	47
6.2	Auswertung der Ergebnisse	48
6.3	Alkoholwirkungen	50
6.4	Der Vergleich mit den anderen Gruppen	51
7.	Zusammenfassung	52
8.	Literaturverzeichnis	53

1. EINLEITUNG

In der Antike war Alkohol als Allheilmittel hochgepriesen, und im Mittelalter glaubten die Alchimisten in ihm das langgesuchte Lebenselixier gefunden zu haben, nachdem es ihnen dank der neuen, aus dem Orient stammenden Technik des Destillierens gelungen war, Alkohol hochkonzentriert darzustellen. Alkohol wurde damals für das Allheilmittel gehalten, mit dem sich alle Krankheiten bekämpfen lassen, wie dies auch heute noch aus dem Wort Whisky (aus dem gälischen *uisge beatha* = Lebenswasser) gut zu erkennen ist. Andererseits wurde im Verlauf der Jahrhunderte eine Vielzahl von Versuchen unternommen, um die Menschen zu veranlassen, ihren Alkoholkonsum unter Kontrolle zu halten, wobei das absolute Alkoholverbot des Korans wohl den größten Erfolg hatte.

So zeigt sich in der Geschichte eine unterschiedliche Häufigkeit und Schwere des Alkoholkonsums bei den verschiedenen Völkern und in den verschiedenen Zeiten (21). Diesen unterschiedlichen Trinkgewohnheiten parallel ging immer die Einstellung der Allgemeinheit zum Alkoholkonsum, von der totalen Ablehnung bis zu seiner Förderung.

In den meisten Industrieländern stieg der Alkoholkonsum vor allem wohl aus Gründen des zunehmenden Wohlstandes in den letzten Jahren sehr stark an, und war auch bei uns noch nie so hoch wie heute (36,36) (siehe Abb. 1). Als Gründe hierfür sind vor allem zu nennen, daß alkoholische Getränke einerseits relativ billig und überall leicht erhältlich sind, und andererseits der Genuß von alkoholischen Getränken in unserer Gesellschaft derzeit toleriert, wenn nicht sogar gefördert wird (5,20).

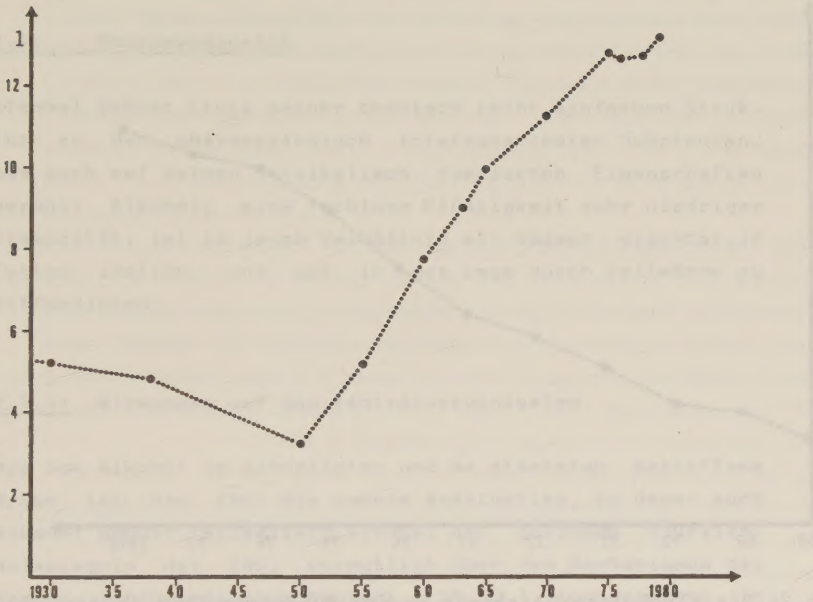


Abb.1: Der jährliche Verbrauch von reinem Alkohol in Deutschland in Litern pro Einwohner in den letzten 50 Jahren. (Gezeichnet nach einer Tabelle aus dem Jahrbuch zur Frage der Suchtgefahren (36)).

Parallel dazu waren dann auch die Folgen übermäßigen Alkoholkonsums zu beobachten, wie der Alkoholsucht als psychopathologisches Phänomen (20), neurologischen Erkrankungen wie Polyneuro- und Myopathien, der Hirnatrophie und dem Korsakow-Syndrom (20,21,63), sowie internistischen Erkrankungen, wie der alkoholbedingten Gastritis, der alkoholinduzierten chronisch rezidivierenden Pankreatitis, und vor allem der chronischen Leberschäden, die von der leichten Leberverfettung bis hin zur schwersten Zirrhose reichen (31,58,61,63) (siehe auch Abb. 2).

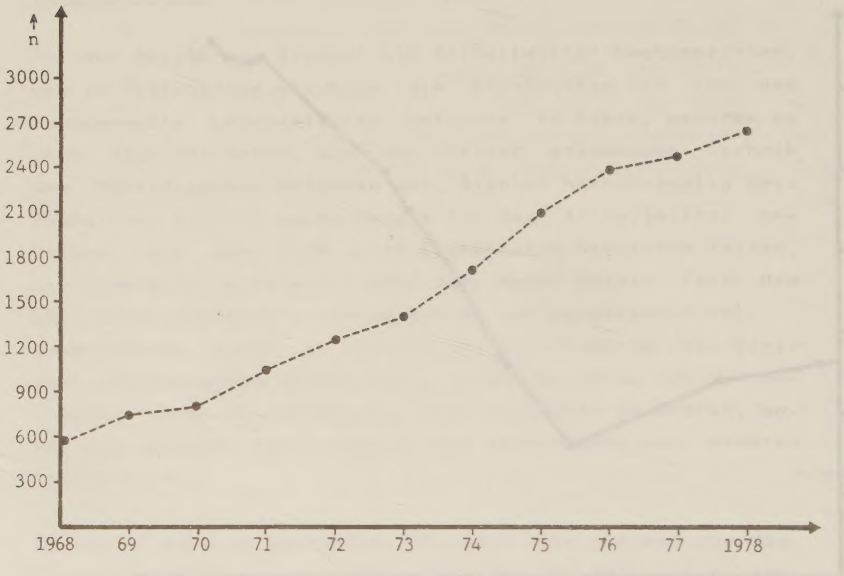


Abb.2: Die Alkoholsterblichkeit in der Bundesrepublik in den letzten 10 Jahren (gezeichnet nach einer Tabelle des deutschen statistischen Bundesamtes (66)).

Aus diesem Grund befassten sich in den letzten Jahren immer mehr Wissenschaftler mit dem Problemkreis des Alkoholismus. Grundvoraussetzung für das Verständnis des Alkoholismus als Krankheit ist dabei die Kenntnis der Pharmakologie von Äthylalkohol:

2. DIE PHARMAKOLOGIE VON ÄTHYLALKOHOL

2.1: Pharmakodynamik

Alkohol gehört trotz seiner chemisch recht einfachen Struktur zu den pharmakologisch interessantesten Substanzen, was auch auf seinen physikalisch chemischen Eigenschaften beruht: Alkohol, eine farblose Flüssigkeit sehr niedriger Viskosität, ist in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar, in Fetten löslich, und gut in der Lage durch Zellwände zu diffundieren.

2.1.1: Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Das von Alkohol am schnellsten und am stärksten betroffene Organ ist das ZNS: Wie andere Anästhetika, zu denen auch Alkohol gehört, stimuliert Alkohol bei geringen Blutalkoholspiegeln das ZNS, vermutlich über den Mechanismus der Hemmung inhibitorischer Neurone (10,60), insbesondere in der Formatio reticularis und des Cortex (34). Hieraus resultieren die bekanntesten Alkoholwirkungen wie gesteigertes Selbstvertrauen, verminderte Selbstbeherrschung, größere emotionale Labilität, dem Abbau von Hemmungen, und dem Gefühl größerer Leistungsfähigkeit, was aber nur im Ausnahmefall (z.B. bei gehemmten Personen oder manchen Rednern und Schriftstellern) zutrifft. Dabei sind die Alkoholwirkungen beim Ansteigen des Alkoholspiegels stärker als beim Abfallen, und dem Blutalkoholspiegel in etwa proportional (51,60).

Bei höheren Dosen treten dann aber die anästhetischen, analgetischen und depressiven Wirkungen immer mehr in den Vordergrund, wobei die therapeutische Breite sehr klein ist (72), sodaß Alkohol trotz vieler diesbezüglicher Versuche als Anästhetikum kaum in Betracht kommt.

Im Gegensatz zu den minimalen Folgen mäßigen Alkoholgenus-

ses (unter 20g/ Tag) führt Alkoholabusus über einen ungeklärten Mechanismus jedoch zu einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wie dem Korsakow-Syndrom, der Wernickeschen Encephalopathie, und der alkoholischen Polyneuritis, um nur die wichtigsten zu nennen (69,72).

2.1.2: Wirkungen auf die Leber

In der Leber, dem wichtigsten Organ des Alkoholstoffwechsels, führt Alkohol schon bei relativ kleinen Mengen zu einer Ansammlung von Fett und Proteinen in den Leberzellen (18), wenngleich sich die Leberfunktion selbst bei der akuten Alkoholintoxikation kaum ändert (60).

Ganz im Gegensatz dazu stehen die zum Teil sehr schweren chronischen Alkoholschäden, die von der leichten Leberverfettung bis zur im Coma hepaticum endenden Leberzirrhose reichen (58,60,61,49).

Von besonderer Bedeutung ist jedoch auch, daß wiederholter Alkoholgenuß eine vermehrte Bildung mikrosomaler Enzyme induziert, was bei der medikamentösen Therapie alkoholgewöhnter Patienten oft zu deutlich schwächeren Wirkungen führen kann (44,60).

2.1.3: Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Im Gastrointestinaltrakt führt Alkohol wohl hauptsächlich zu einer allgemein erhöhten Sekretion und erhöhten Motilität, wobei dies jedoch auch in hohem Maße von der Art und Konzentration des alkoholischen Getränks abhängig ist.

Von der z.T. sehr stark erhöhten Sekretion sind dabei vor allem der Magen und das Pankreas betroffen: Im Magen steigt dabei die Säureproduktion, wobei als Mechanismus eine erhöhte Gastrinsekretion durch Alkohol diskutiert

wird (12). Über diesen Mechanismus, zusammen mit der direkt irritativ-reizenden Wirkung vor allem stärkerer alkoholischer Getränke, (die auch für die relativ hohe Incidenz von Carcinomen des oberen Gastrointestinaltraktes eine Rolle spielen dürfte), läßt sich so auch das Auftreten von Ösophagitiden, atrophischer Gastritis und Duodenal und Magengeschwüren bei über 30 % aller Alkoholiker gut erklären (58,60,61).

Über einen ähnlichen Mechanismus - die Freisetzung von Sekretin nach Alkoholgenuß mit resultierender Hypersekretion und Blockade des Gangsystems mit Enzymproteinen - kann es zur akuten oder chronisch rezidivierenden Pankreatitis kommen (58,61), die in der Klinik oft größte Probleme bereiten.

2.1.4: Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Alkohol verursacht in geringen Mengen eine Vasodilatation, vor allem in den Hautgefäßen, welches als Wärme und evtl. als Rötung empfunden wird.

Diese klinische Erscheinung zeigt sich besonders deutlich bei einem Teil der asiatischen Bevölkerung, wo diese Rötung als ausgesprochener Flush in Begleitung von Tachycardie, Hypotonie und Engegefühl imponieren kann. Es ist jedoch nicht bekannt, inwieweit dies auf die Ausschüttung von biogenen Aminen, die zentrale Alkoholwirkung, oder die vermehrte Bildung bzw. den verringerten Abbau von Acetaldehyd, einem Metaboliten des Alkoholabbaus, zurückzuführen ist. (10,28,29,60).

Im Gegensatz zu den peripheren Gefäßen wird das Herz von Alkohol nur wenig beeinflusst, (72), ebenso wie die Koronargefäße, bei denen ein vermehrter Blutfluß nach mäßigen Alkoholdosen nicht nachgewiesen werden konnte (72).

Doch wie bei allen anderen Organen auch, kann chronisch hoher Alkoholgenuß auch am kardiovaskulären System zu Schäden führen, die sich als Hypertonie oder Kardiomyopathie klinisch manifestieren können (40,57,60)

2.1.5: Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Auf die Skelettmuskulatur übt Alkohol nur einen geringen Einfluß aus, wobei nach mäßiger Alkoholzufuhr sogar die körperliche Leistungsfähigkeit steigen kann. Dies beruht hauptsächlich auf seiner zentralen Wirkung (geringeres Ermüdungsgefühl), aber evtl. auch auf einer etwas verbesserten Durchblutung und der Tatsache, daß Alkohol einen gut verfügbaren Energieträger darstellt (60).

2.1.6: Wirkungen auf die Niere

Auf die Niere übt Alkohol eine diuretische Wirkung aus, ganz abgesehen von den höheren, mit alkoholischen Getränken aufgenommenen Flüssigkeitsmengen.

Dieser diuretische Effekt kommt vermutlich durch eine Hemmung der Ausschüttung von Antidiuretischem Hormon im supra-opticohypophysären System zustande, und ist beim Ansteigen des Blutalkoholspiegels diesem in etwa proportional, während er beim Abfall nicht oder nur kaum zu beobachten ist (72). Ansonsten hat Alkohol auf die Niere keine Wirkungen, und dies normalerweise auch nicht bei chronischem Alkoholabusus (60).

Über einen ähnlichen Mechanismus bewirkt Alkohol über ein Eingreifen an den [zentralen Temperaturregulationssystemen] einen Abfall der Körpertemperatur, was in Verbindung mit der schon genannten Vasodilatation besonders bei kalter Außentemperatur sehr schnell zu Unterkühlungen führen kann (72).

2.1.7: Wirkungen auf die Atmung

Auf die Atmung kann Alkohol sowohl frequenzsteigernd wie auch frequenzsenkend wirken, wobei jedoch die Reaktion auf Kohlendioxid immer schlechter als normal ist (37), und hohe Dosen führen zur zunehmenden Atemdepression, die bei sehr hohen Blutalkoholspiegeln (ca.4 % , individuell jedoch stark unterschiedlich) letal enden.

2.1.8: Teratogene Wirkungen

Die teratogenen Wirkungen von Alkohol beruhen auf einer Hemmung des Keimwachstums in der frühen Embryonalperiode (6).

Hieraus resultieren zahlreiche Mißbildungen, die in ihrer klassischen Form als fötales Alkoholsyndrom bekannt sind. Diese Abnormalität kommt heute mit einer Häufigkeit von 4 - 7 pro 1000 Lebendgeburten vor und ist durch Intelligenzdefekte, Mikrozephalus, Wachstumsverlangsamung und typische Gesichtsveränderungen (wie kurze Nase und hypoplastische Unterlippe) gekennzeichnet (60).

Es wird angenommen, daß Alkoholmißbrauch heute die häufigste Ursache exogener Mißbildungen darstellt, und auch mäßiger Alkoholgenuß während der Schwangerschaft kontraindiziert ist.

2.1.9: Wirkungen auf das Endokrinum

Zuletzt soll noch kurz auf die Wirkung von Alkohol auf das endokrinologische System eingegangen werden: Bereits nach kleinen Dosen Äthanol steigt die Urinausscheidung von Adrenalin, Noradrenalin und deren Metaboliten. Gleichzeitig wird die zelluläre Rückresorption der Katecholamine ge-

hemmt, woraus ein höherer Blutspiegel und ein geringerer Gehalt von Katecholaminen im Nebennierenmark resultiert (19). Dieser erhöhte Blutkatecholaminspiegel könnte dann nach Alkoholgenuß auch für die vorübergehende leichte Hyperglykämie, das geringgradige Ansteigen des Blutdrucks, und die leichte Mydriasis verantwortlich sein (60).

Wenn man einigen Forschungsergebnissen der letzten Jahre glauben darf, scheint der Stoffwechsel der biogenen Amine für das Verständnis des Alkoholismus noch eine wesentlich größere Rolle zu spielen:

2.2: Pharmakokinetik

2.2.1: Resorption

Alkohol ist eine Substanz die im menschlichen Darm durch Bakterien in sehr geringen Mengen gebildet wird, sodaß hieraus ein Blutalkoholspiegel von maximal 0,03 % resultieren kann.

Alkohol wird durch die Haut kaum, von Schleimhäuten hingegen sehr gut resorbiert (20,60).

Bei oraler Alkoholaufnahme werden so bereits 30 - 40 Prozent der Alkoholgesamtmenge durch die Magenwand aufgenommen, während der Rest dann im Dünndarm sehr schnell resorbiert wird.

Auf diese Weise verzögert alles, was die Magenentleerung verlangsamt, ganz erheblich die Resorption oral aufgenommenen Alkohols. Während schon geringe Mengen Alkohol auf nüchternen Magen bekanntlich zu sehr schnellem Ansteigen des Blutalkoholspiegels führen können, dämpfen fettreiche oder eiweißreiche Mahlzeiten (17,22,41), starkes Rauchen (21) aber auch Medikamente wie Atropin, Sympathomimetika und auch Aspirin (38,23) die Alkoholresorption.

Die Resorptionsgeschwindigkeit ist u.a. von der Alkoholkon-

zentration des Getränkes abhängig, wobei höhere Konzentrationen einerseits zu rascherer Aufnahme führen, andererseits alkoholische Gehalte über 30 bis 40 % über eine Schädigung der Mucosa und der Magenmuskulatur bereits wieder langsamer resorbiert werden, und ab 50 % die Motilität der Magenwand stärker eingeschränkt wird, bis hin zum Pylorospasmus, was zu einer Verzögerung der Magenentleerung und damit auch der Resorption führt (60).

2.2.2: Verteilung

Nach der Absorption wird der Alkohol durch den Blutstrom und Diffusionsvorgänge verhältnismäßig schnell im ganzen Körper verteilt (60), wobei der Blutalkoholspiegel 30 bis 60 Minuten nach der oralen Aufnahme seinen höchsten Wert erreicht.

Die Blutalkoholkonzentration ist dabei abhängig von:

1.) der Menge des zugeführten Alkohols, 2.) dem Körpergewicht, 3.) dem Verteilungsfaktor r , 4.) der Resorptionsgeschwindigkeit, 5.) der Alkoholabbaugeschwindigkeit.

Der Alkoholgehalt der verschiedenen Organe hängt in der postresorptiven Phase vor allem von deren Wassergehalt ab, und sinkt mit ihrem Fettanteil. (38,71) Die Alkoholkonzentrationen sind teils höher als im Blut (100 %) wie z.B. im Harn (130 %) oder im Liquor (120 %), zum Teil aber auch erheblich geringer: im Muskel etwa 85 % der Blutkonzentration, im Hirn 75 %, (davon in der Rinde in höherer Konzentration), und in der Leber nur 65 %, was sich mit ihrer Funktion als Hauptabbauorgan des Alkohols gut erklären läßt (42).

2.2.3: Stoffwechsel

Sofort mit der Alkoholaufnahme beginnt auch dessen Elimination, wobei nur sehr geringe Anteile durch die Nieren (0,5 - 2 %), die Lungen (2 - 5 %) und die Haut ausgeschieden werden.

Die restlichen 90 bis 98 % werden im Organismus dann in der Leber verstoffwechselt (10,60).

Die pro Zeiteinheit abgebaute Alkoholmenge ist in etwa dem Körpergewicht proportional, und beträgt im Durchschnitt 16 mg Alkohol pro kg Körpergewicht und Stunde (38).

Dabei können verschiedene diätetische, pharmakologische und hormonelle Faktoren auf die Metabolisierung von Alkohol geringfügig verändernd wirken (67).

Alkohol wird in der eigentlichen Abbauphase annähernd mit konstanter Geschwindigkeit abgebaut (23,60,71) was bereits 1932 von Widmark ausführlich dargelegt wurde (73), woraus sich die in Abb. 3 dargestellte idealisierte Blutalkoholkurve ergibt (23).

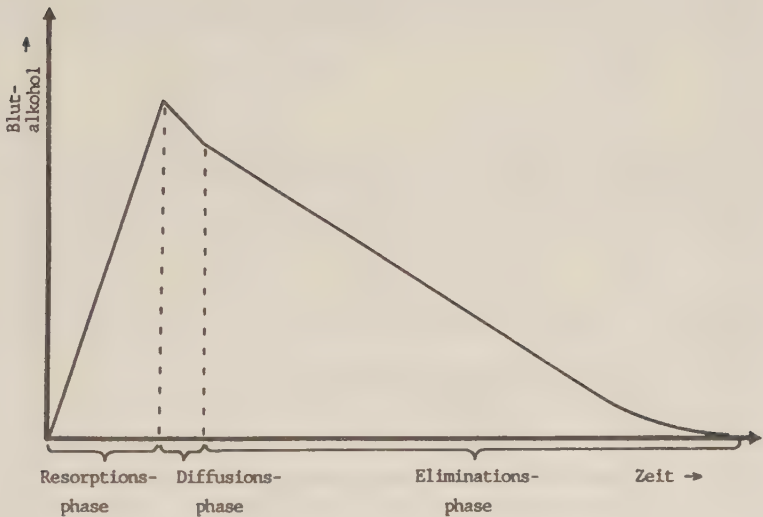


Abb. 3: Die ideale Alkoholabbaukurve nach Forster (23)

Dieser Abbau entspricht einer Kinetik nullter Ordnung (= Sättigungskinetik), welche nach folgender Formel verläuft:

$$c(t) = c_0 - \beta \cdot t \quad (1)$$

$c(t)$ ist die Alkoholkonzentration zum Zeitpunkt t ; t die Zeit nach Beginn der Alkoholelimination bzw. nach der Applikation des Alkohols, c_0 die Alkoholkonzentration, die sich im Körper im Verteilungsgleichgewicht befinden würde, wenn die Alkoholmenge nach der Zufuhr zur Zeit $t = 0$ gleichmäßig im Körper verteilt wäre. (17,62,74)

Die Alkoholanfangskonzentration c_0 läßt sich dabei aus der Menge des zugeführten Alkohol A_0 , dem Körpergewicht G und dem Widmarkschen Verteilungskoeffizienten r nach folgender Formel berechnen:

$$c_0 = A_0 / G \cdot r \quad (2)$$

Unter Berücksichtigung von 1 kann die Menge des zugeführten Alkohols nach 3 rückgerechnet werden, wenn man B und r kennt:

$$A_0 = (c(t) + B_{60} \cdot t) \cdot G \cdot r \quad (3)$$

2.2.4: Die Enzyme des Alkoholabbaus

Alkohol wird, von der sehr geringen Ausscheidung über die Nieren, die Haut und die Lungen abgesehen, praktisch vollständig durch Oxidation in der Leber abgebaut. Dieser Abbau erfolgt in drei Schritten (siehe auch Abb. 4, in der der gesamte Alkoholmetabolismus schematisch dargestellt ist):

- 1.) Die Oxidation von Alkohol zu Acetaldehyd
- 2.) Die Oxidation von Acetaldehyd zu Acetat bzw. Acetyl-CoA
- 3.) Die Endoxitation des Acetyl-CoA im Zitronensäurezyklus zu CO_2 bzw. die Verwendung von Acetyl-CoA für endogene Syntheseleistungen (vor allem Fettsäuresynthese).

Bei allen diesen Reaktionsschritten wird jeweils an NAD bzw. NADP gebundener Wasserstoff frei, der in der Atmungskette mittels oxidativer Phosphorylierung für die Bildung von ATP und damit der Energiegewinnung verwendet wird. (siehe Abb. 4)

Für die erste Stufe stehen nach den heutigen Erkenntnissen wiederum drei verschiedene Abbausysteme zur Verfügung.

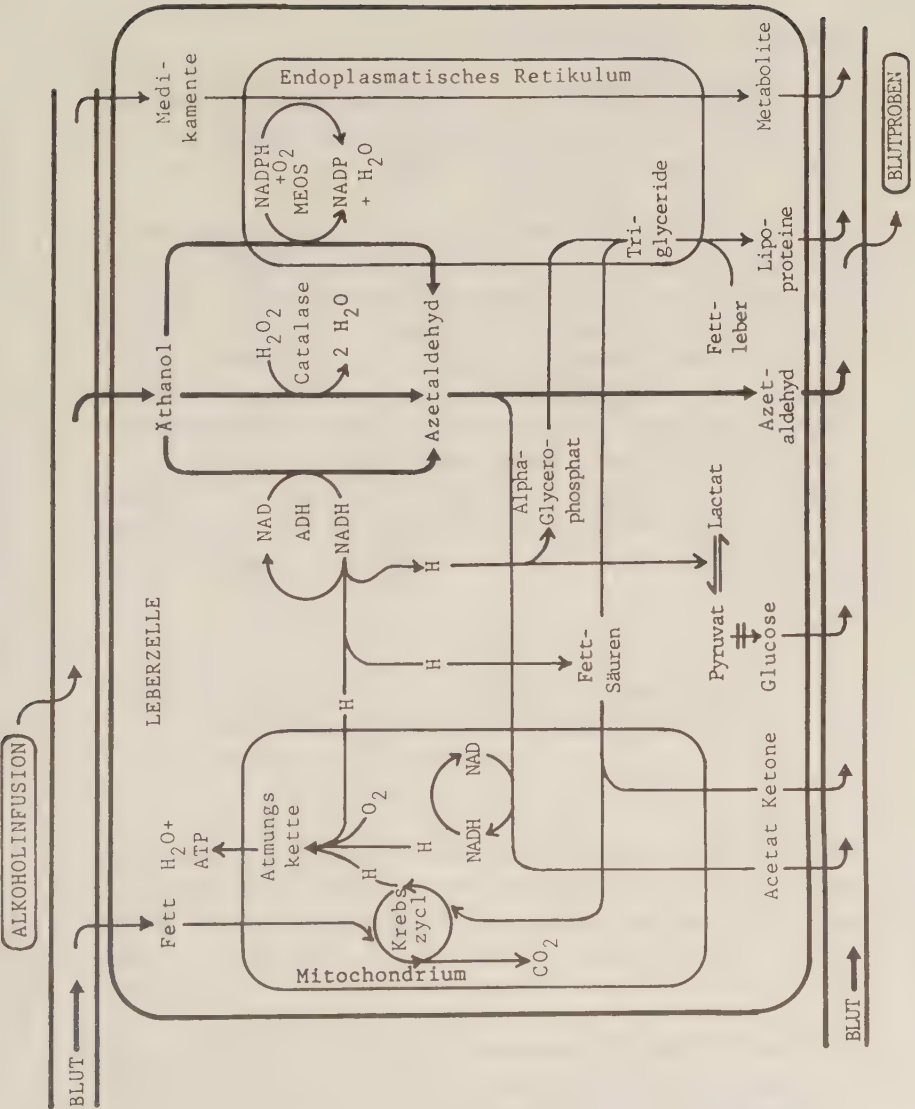


Abb.4: Die wichtigsten Stoffwechselwege des Alkoholabbaus. (modifiziert nach Lieber)

2.2.4.1: Alkoholdehydrogenase

Sie stellt das für den Alkoholabbau wichtigste Enzym dar, und ist zu etwa 80 - 90 % in der Leber lokalisiert, der Rest im Gastrointestinaltrakt (73).

Biochemisch ist die ADH ein dimeres, zinkhaltiges Metalloenzym mit einem Molekulargewicht von ca. 80.000.

Diese Dimere entstehen durch Kombination dreier Untereinheiten (Alpha, Beta und Gamma) und werden als ADH_1 , ADH_2 , und ADH_3 bezeichnet.

Die Synthese dieser Isoenzyme wird vermutlich durch drei unterschiedliche Genloci codiert, wobei für die ADH_2 und die ADH_3 ein Polymorphismus nachweisbar ist.

Zwei Allele an ADH_2 bzw. ADH_3 können so die Allotypen ADH_1^1 , ADH_2^2 , ADH_1^1 , und ADH_2^2 ergeben (29), wie auch aus Abb. 5 zu erkennen ist.

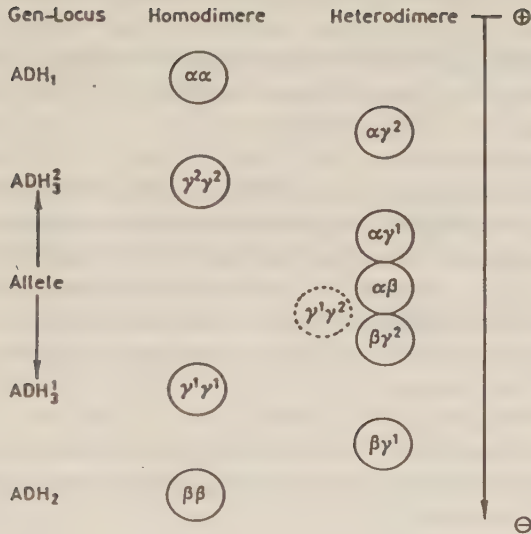


Abb.5: Schematische Darstellung der elektrophoretisch aufgetrennten Isoenzyme der menschlichen ADH (29).

Unabhängig von diesen verschiedenen molekularen Formen der Leber-ADH wurde von Wartburg et al (73) und Fukui et al (23) ein Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase nachgewiesen, wobei die variante Form als atypische ADH bezeichnet wird.

Diese atypische Alkoholdehydrogenase unterscheidet sich von der "normalen" ADH in ihren biochemischen Parametern wie Aktivität, Spezifität und Empfindlichkeit gegen verschiedene metallbindende Reagentien (29).

Die spezifische Aktivität der atypischen ADH ist etwa

sechs mal größer als die der normalen; hat ein pH-Optimum von 8,5 und wird durch Thioharnstoff im Gegensatz zur normalen ADH gehemmt, deren pH-Optimum bei 10,8 liegt, und die Michaelis-Menten-Konstante der normalen oder typischen ADH beträgt 1,1 bis 1,4 mmol gegenüber 3,2 - 3,6 mmol bei der atypischen ADH (16,29,71,73).

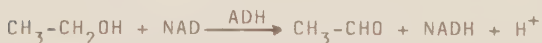
In den letzten Jahren zeigten mehrere Untersuchungen, daß die unterschiedlichen Typen der ADH bei verschiedenen Rassen in unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen.

So wurde bei Asiaten im Durchschnitt zu mehr als 85 % atypische ADH gefunden (32,68), während bei Kaukasiern und Indern nur zwischen 0 und 20 % atypische ADH festgestellt wurde (4,32,64,68).

Diese unterschiedliche Verteilung bei den verschiedenen Rassen könnte auch deren unterschiedliche Alkoholverträglichkeit erklären.

Es bestehen jedoch nicht nur rassische Unterschiede, sondern bereits von Organ zu Organ ist die Verteilung der verschiedenen Isoenzyme recht unterschiedlich.

Diese verschiedenen Alkoholdehydrogenasen katalysieren die Oxidation von Alkohol nach folgender Formelgleichung:



Das Coenzym Nikotinsäureadenosindinucleotid (NAD) fungiert als Wasserstoffakzeptor, und ist für die Reaktion notwendig.

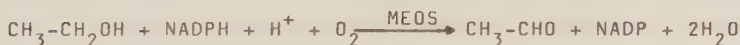
Es wird heute sogar diskutiert, ob nicht sogar die Verfügbarkeit von NAD als der geschwindigkeitslimitierende Schritt des Alkoholabbaus zu gelten hat (16,35), wofür die unterschiedlichen K_m -Werte der ADH in vitro und in vivo sprächen.

2.2.4.2: Das mikrosomale äthanoloxidierende System (MEOS)

Das MEOS wurde im Gegensatz zur ADH erst in den letzten Jahren bekannt, und gelangte seitdem zunehmend ins Interesse der Wissenschaft.

Seine Bedeutung ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet jedoch, daß das MEOS mehr als die Hälfte des nicht von der Leber oxidierten Alkohols abbaut, und vor allem bei höheren Alkoholkonzentrationen für den Abbau von Bedeutung ist (46,71,35).

Das MEOS ist intrazellulär im endoplasmatischen Retikulum zu finden, und oxidiert hier nicht nur Alkohol, sondern eine Vielzahl chemischer Stoffe, wie z.B. auch viele Medikamente (siehe Abb. 4). Bei diesen Reaktionen wird NADPH und Sauerstoff benötigt, wie auch aus der folgenden Formelgleichung des Alkoholabbaus durch das MEOS zu erkennen ist:



In der Literatur wird dabei ein K_m von 8 - 20 mmol angegeben (46,71).

Von besonderer Bedeutung ist jedoch, daß sich das MEOS im Gegensatz zur ADH an höhere Alkoholkonzentrationen durch Proliferation des glatten Endoplasmatischen Retikulums zu adaptieren scheint (44,45).

2.2.4.3: Die Katalase

Die Katalase ist das dritte bekannte alkoholabbauende Enzym. Sie ist vor allem in der Leber, in der Niere und in den Erythrocyten lokalisiert, und baut vermutlich nur einen sehr kleinen Teil des aufgenommenen Alkohols ab (46,48,62).

Bei der Catalase handelt es sich um eine Peroxidase, die Alkohol nach der folgenden Reaktion oxidiert:



Das hierbei benötigte Wasserstoffperoxid ist von anderen Reaktionen abhängig, wobei der Abbau von Acetaldehyd durch Oxidase, wobei H_2O_2 entsteht, die größte Bedeutung hat.

Nach Untersuchungen von Wartburg 1971 hat aber der Alkoholabbau durch die Catalase beim Menschen quantitativ nur eine sehr geringe Bedeutung (73).

2.2.5: Der Abbau des Acetaldehyds und seine Enzyme

Das durch die Alkoholorxidation entstandene, für den tierischen wie auch den menschlichen Organismus toxische Azetaldehyd wird im Körper weiter abgebaut, wobei Acetat bzw. in aktivierter Form Acetyl-CoA entsteht.

Diese Oxidation kann durch mehrere, meist recht unspezifische Enzyme katalysiert werden, deren wichtigste physiologische Substrate vermutlich verschiedene, aus dem Stoffwechsel der biogenen Amine stammende Aldehyde sind (73). Die größte Bedeutung für den Abbau des Azetaldehyds haben dabei mehrere Aldehyddehydrogenasen, deren größte Aktivität vor allem in der Leber, aber auch in vielen anderen Organen zu finden ist (25,29,73). Ein Schema der Isoenzymmuster in den verschiedenen Geweben ist in Abb. 6 dargestellt.

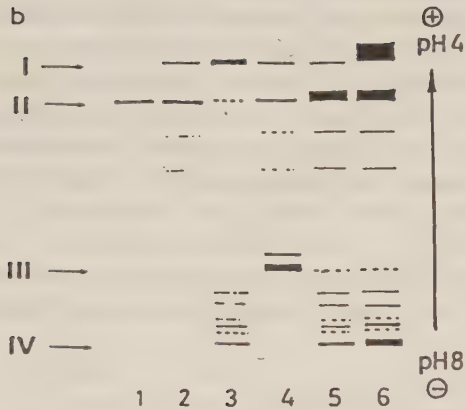


Abb. 6: Schema der Isoenzymmuster der ALDH in: Erythrozyten (=1), Darm Muskel Hirn Milz (=2), Herz (=3), Lunge Haut Magen (=4), Niere (=5), und Leber (=6). Die Hauptisoenzyme sind mit I bis IV gekennzeichnet. (nach Goedde (29)).

Ähnlich wie bei der ADH sind auch hier mehrere Isoenzyme bekannt, von denen zumindest 4 von größerer physiologischer Bedeutung sind.

Die beiden ersten und wichtigsten Isoenzyme wurden von Greenfield und Pietrusko dargestellt und untersucht (30): Es zeigt sich, daß das Isoenzym I ein Molekulargewicht von 225 000 und einen hohen K_m -Wert für NAD und einen niedrigen K_m -Wert für Acetaldehyd hat, während das Isoenzym II ein höheres Molekulargewicht von 245 000, einen niedrigeren K_m -Wert für NAD und einen hohen K_m -Wert für Acetaldehyd hat.

Bei den verschiedenen Untersuchungen der Aldehyddehydrogenase zeigte sich, daß diese in ihren Isoenzymen von Rasse zu Rasse in der Verteilung unterschiedlich ist.

So hat die europide Bevölkerung praktisch immer die sog. usual ALDH, die durch die Isoenzyme ALDH I und ALDH II gekennzeichnet ist, während bei der asiatischen Bevölkerung zu etwa 50 % die unusual ALDH beobachtet wird, die nur das Isoenzym ALDH II hat (29).

Diese verschiedenen Isoenzyme oxidieren Acetaldehyd zu Acetat, wobei das Coenzym NAD als Wasserstoffakzeptor benötigt wird:



In vitro katalysieren die Aldehyddehydrogenasen außer Acetaldehyd auch noch Formaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd sowie Glycolaldehyd und mehrere aromatische Aldehyde. Einschränkend sollte gesagt werden, daß man derzeit noch keine Angaben über die in vivo Aktivität hat, es ist jedoch zu vermuten, daß die Aldehyddehydrogenasen auch hier über ein weites Spektrum an Substraten verfügen.

Weitere für den Acetaldehydabbau wichtigen Enzyme sind die Xanthinoxidase und die Aldehydoxidase, die wie auch die ALDH neben Acetaldehyd auch andere Aldehyde oxidativ abbauen, und hauptsächlich im Drüsengewebe zu finden sind (25,73). Im Gegensatz zur ALDH handelt es sich bei diesen beiden Enzymen um FAD-haltige Flavoenzyme, wobei bei der Reaktion Wasserstoffperoxid entsteht.

Dies so entstandene Wasserstoffperoxid kann einerseits, wie bereits erwähnt, für den oxidativen Alkoholabbau durch die Katalase verwendet werden (73).

Für den Acetaldehydabbau von recht geringer, aber für die pharmakologische Alkoholwirkung evtl. von sehr großer Bedeutung sind verschiedene Lyasen, die für die Synthese verschiedener Nebenprodukte des Alkoholabbaus verantwortlich sein dürften.

So synthetisiert die, hauptsächlich in der Leber und im Thymus lokalisierte Desoxyribonuclease 2-Desoxyribose-5-phosphat aus Acetaldehyd und dem Glykolysezwischenprodukt Glycerinaldehydphosphat, was somit eine Verbindung zwischen Alkohol und Pentosephosphatzyklus auf der einen Seite und dem Nucleinsäurestoffwechsel auf der anderen Seite darstellt (25,73).

Durch andere Aldolasen wird, vor allem in der Leber Threonin aus Acetaldehyd und Glycin, oder Aceton aus 2 Molekülen Acetaldehyd synthetisiert. Einzelheiten dieser Reaktionen sind jedoch bis heute kaum bekannt, ebenso wie die erst in jüngster Zeit entdeckten Veränderungen des Stoffwechsels der biogenen Amine, wobei aus diesen durch Kondensation mit Acetaldehyd morphinähnliche Substanzen entstehen können (z.B. Tetrahydroisoquinolin, Tetrahydropapaverolin, Salsolinol) (21). Es ist auch nicht bekannt, inwieweit diese Substanzen für die Wirkungen des Alkohols oder das Bedinungsgefüge des Alkoholismus verantwortlich sind.

2.2.6: Der Endabbau des Alkohols

Das bei diesen Reaktionen entstandene Acetat kann dann mittels der Thiokinase und Coenzym A zu Acetyl-CoA aktiviert werden. (siehe auch Abb. 4). Das hierfür benötigte Coenzym A ist jedoch während des Alkoholabbaus erniedrigt, wodurch sich Acetat anstaut und zu einem erhöhtem Blutacetatspiegel führt (2,3).

Das entstandene Acetyl-CoA wird seinerseits über den Zitronensäurezyklus zur Energiegewinnung herangezogen, oder zur

Fettsäure- Steroid- oder sonstigen Synthese weiterverwendet (7,25,39,48).

3. PROBLEMSTELLUNG

Die unterschiedliche Alkoholverträglichkeit verschiedener Menschen und Rassen ist seit langem bekannt, und vermutlich auf genetische Faktoren zurückzuführen (65,55,33, 28)

So veröffentlichte 1975 Stamatoyannopoulos die These, daß bei Asiaten hohe Aktivität der atypischen ADH zum Ansteigen des Acetaldehydspiegels führt, was für die bei Asiaten stark gehäuften Unverträglichkeitserscheinungen nach Alkoholgenuß verantwortlich ist (65).

Eine andere These von Harada, Agarwal und Goedde führte die Alkoholunverträglichkeit auf das Fehlen des Isoenzym $ALDH_1$ zurück (welches eine höhere Michaelis-Menten-Konstante hat), wodurch ebenfalls ein erhöhter Acetaldehydspiegel im Blut resultieren würde (33).

In dieser Arbeit soll der Alkoholmetabolismus bei Asiaten mit usual Acetaldehyddehydrogenase (ALDH) im Vergleich zu Europiden mit usual ALDH und Asiaten mit unusual ALDH untersucht werden.

Es sollen dabei auch der Blutdruck, die Pulswerte, die Hautdurchblutung sowie sonstige klinische Veränderungen unserer Probanden nach Alkoholzufuhr beobachtet und ausgewertet werden.

Die Untersuchung des Alkoholstoffwechsels wird nach intravenöser Gabe von Äthylalkohol durchgeführt, um die Probleme der unterschiedlichen und kinetisch sehr schlecht definierten Resorption bei den verschiedenen Probanden zu eliminieren.

Die Differenzierung der ALDH war bisher unmöglich.

Vor kurzem ermöglichten Goedde, Agarwal und Harada (32) eine Differenzierung des ALDH-Typs in der Haarwurzel durch Elektrophorese. Die Probanden werden aufgrund der Haarwurzeldifferenzierung in solche mit usual und unusual ALDH eingeteilt. Diese Differenzierungsmöglichkeit hat uns in die Lage versetzt, Mongolide mit usual und unusual ALDH und im Vergleich dazu Europide (nur usual ALDH) zu untersuchen.

4. METHODIK

4.1. Die Versuchsanordnung

Wir führten unsere Untersuchungen an 24 freiwilligen, gesunden, normalgewichtigen Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 58 Jahren durch.

Es handelt sich hierbei bereits um nach der Alkoholverträglichkeit und der Rasse ausgewählte Probanden, die wir in drei Gruppen einteilten:

Gruppe I: 10 Kaukasier, die Alkohol gut vertragen.

Gruppe II: 6 Asiaten, die Alkohol gut vertragen, unabhängig von der gewohnten Trinkmenge.

Gruppe III: 8 Asiaten, die auf Alkoholgenuß mit Unverträglichkeitserscheinungen oder Flush reagierten. Diese Personen tranken normalerweise kaum Alkohol.

Bei den so ausgewählten Probanden wurde in den Haarwurzeln im Institut für Humangenetik der Universität Hamburg die ALDH-Type untersucht: Es zeigte sich hier, daß alle Probanden der Gruppen I und II usual ALDH, und alle Probanden der Gruppe III atypische ALDH hatten. Diese Enzymuntersuchungen wurden nach Abschluß unserer Infusionsversuche

nochmals durch erneute Analyse überprüft.

In dieser Arbeit soll auf die in Tabelle 1 aufgeführten Probanden der Gruppe II eingegangen werden, bezüglich der Gruppen I und III sei auf die Disserationen von Frau Greiner und Herrn Ongko (beide ebenfalls an unserem Institut) verwiesen.

Zu Versuchsbeginn durften die Probanden mindestens 12 Stunden keinen Alkohol zu sich genommen haben, und waren mindestens 9 Stunden nüchtern.

Direkt vor Versuchsbeginn wurde ein EKG angefertigt, welches nach Abschluß der Infusion und am Versuchsende wiederholt wurde.

Zum Versuch selbst wurde den Probanden Äthanol als Lösung von 0,5 Gramm Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung in eine Vene des rechten Unterarmes infundiert, und zwar mit einer konstanten Geschwindigkeit von 250 ml pro Stunde, oder aufsteigend 15 Minuten lang 50 ml/h, weitere 15 Min 100 ml/h und ab dann ebenfalls mit 250 ml/h (mittels Infusomaten).

Während der gesamten Versuchsdauer wurden regelmäßig in 15-minütigem Abstand, eine Viertelstunde vor und nach Infusionsende alle 5 Minuten, Blutproben aus einem in eine Vene des kontralateralen Armes plazierten Venenverweilkatheter mittels leicht heparinisierter Kunststoffspritzen entnommen.

Proband Nr.	Geschl.	Alter Jahre	Nationalität	Alkohol- konsum/ Woche	regelmäßige Medikamente	ALDH- Typ
1	m	24	Japan	125g	nein	usual
2	m	23	Japan	30g	nein	usual
3	w	43	Korea	120g	Ovulations- hemmer	usual
4	w	21	China	20g	nein	usual
5	m	25	Indonesien	30g	nein	usual
6	m	33	Japan	50g	nein	usual

Tabelle 1 : Unsere Probanden in der Übersicht

Außerdem wurden regelmäßig die Pulsfrequenz und der Blutdruck gemessen, und alle subjektiven und objektiven Veränderungen (auch psychische) des Probanden notiert.

Nach der Blutentnahme wurden die Blutproben ins Labor transportiert, und hier der Alkoholgehalt sofort gaschromatographisch bestimmt, wozu wir einen Headspace-Gaschromatographen der Firma Perkin-Elmer verwendeten, der mit einem Digitalintegrator Typ 3380 A (Hewlett-Packard) gekoppelt war, der die Analysenergebnisse in analoger und digitaler Form darstellte (siehe Abb. 7).

```

HP 3380A
PLY OFF          STOP OFF          REJECT OFF
MV/M  .30       ATTN LOG

```

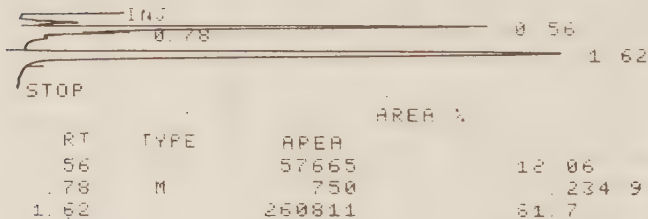


Abb. 7: Beispiel eines unserer Gaschromatogramme
 (Den 1. Peak mit der Retentionszeit 0,56 ist Äthanol. Den 2. Peak mit der Retentionszeit 1,62 ist tertiäres Butanol als innerer Standard)

Von jeder Blutprobe führten wir eine Doppelbestimmung des Blutalkoholgehaltes durch, ferner prüften wir regelmäßig die Richtigkeit unserer Bestimmungen mittels Standardlösungen.

Die erhaltenen Werte wurden auf Lochkarten übertragen, die

uns jederzeit eine weitere Bearbeitung und Auswertung mittels elektronischer Rechenanlagen ermöglichen. Maschinell wurden dann Listen erstellt, aus denen die Zeitwerte, unsere Meßergebnisse, der errechnete Mittelwert, wie auch die Geschwindigkeit des Alkoholabbaus klar ersichtlich waren. Da uns die Rasterung der Kurven von 64x100 Punkten einerseits als zu ungenau erschien, andererseits die Erstellung eines diesbezüglichen Graphikprogrammes den Rahmen dieses Versuchs doch deutlich gesprengt hätte, fertigten wir zusätzlich manuell genaue Kurven.

Diese Listen und Kurven bildeten die Arbeitsunterlage für die Auswertung und die Berechnung der Parameter des Alkoholabbaus unserer Probanden.

4.2. Auswertung der Blutalkoholkurven

Aus den von uns ermittelten Alkoholwerten berechneten wir dann folgende Parameter:

- 1.) Die gewichtsbezogene Alkoholinfusionsgeschwindigkeit v_i
Sie dient zur Berechnung der zugeführten Alkoholmenge während der Alkoholinfusion und zur Kontrolle der Infusomaten und läßt sich leicht nach folgender Formel berechnen:

$$v_i = \frac{\text{Masse des zugeführten Alkohols}}{\text{Körpergewicht Laufzeit der Infusion}}$$

2.) Der Widmarksche Faktor β_{60}

β_{60} ist die stündliche Alkoholeliminationsrate im Blut. Seine Größe entspricht in der Blutalkoholkurve deren Neigung im Bereich des linearen Alkoholabbaus und läßt sich mittels zweier Wertepaare ($c(t), t$) die beide in diesem Bereich liegen nach folgender Gleichung berechnen (vergleiche Abb. 9)

$$\beta_{60} = \frac{d(c)}{d(t)} = \frac{c(t_5) - c(t_4)}{t_5 - t_4}$$

3.) Der Widmarksche Verteilungsfaktor r

Seine Berechnung ergibt sich durch Auflösen der Gleichung 3 auf Seite 13 nach r:

$$r = \frac{A_0}{g (c(t) + \beta_{60} \cdot t)}$$

4.) Die "Ethanol Degradation Rate" EDR (= stündliche gewichtsbezogene Alkoholabbaurrate)

Sie läßt sich aus β_{60} und r berechnen:

$$EDR = r \beta_{60}$$

Ferner bestimmten wir die rein deskriptiven und im folgenden aufgeführten Parameter:

5.) Die Gesamtdauer des Alkoholabbaus $t_{0,02}$

Es ist dies die Zeit, in der sich der Blutalkoholspiegel über 0,02 Promille befand. Sie ist von der Alkoholgesamtabbaugeschwindigkeit, sowohl im linearen als auch im nichtlinearen Bereich abhängig, und läßt sich direkt von der Kurve ablesen:

$$t_{0,05} = t_6 - t_1 \quad (\text{vgl. Abb. 9})$$

6.) Der Anstieg der Blutalkoholkonzentration β_a

β_a beschreibt den Anstieg des Blutalkoholspiegels während der Alkoholzufuhr:

$$\beta_a = \frac{d(c)}{d(t)} = \frac{c(t_2) - c(t_1)}{t_2 - t_1}$$

Um auch den bei fast allen Probanden beobachteten Diffusionssturz beschreiben und vergleichen zu können führten wir noch folgende Parameter ein.

7.) Die Dauer des Diffusionssturzes t_d
beträgt: $t_d = t_4 - t_3$ (siehe Abb. 9)

8.) Diffusionssturz (β_D)
 β_D beschreibt den Abfall des Blutalkoholspiegels während dem Diffusionssturz:

$$\beta_d = \frac{d(t)}{d(c)} = \frac{c(t_3) - c(t_2)}{t_3 - t_2}$$

9.) Die Differenz zwischen $c_{\max}$ und dem rechnerischen $c_{\max}$

d ist die durch das Diffusionsgefälle Blut - Gewebe bedingte Überhöhung des maximalen Blutalkoholspiegels, und läßt sich am einfachsten durch Ausmessen der maximalen Blutalkoholkonzentration und der rechnerischen Blutalkoholkonzentration am Infusionsende (Vergleiche Abb. 9) ermitteln.

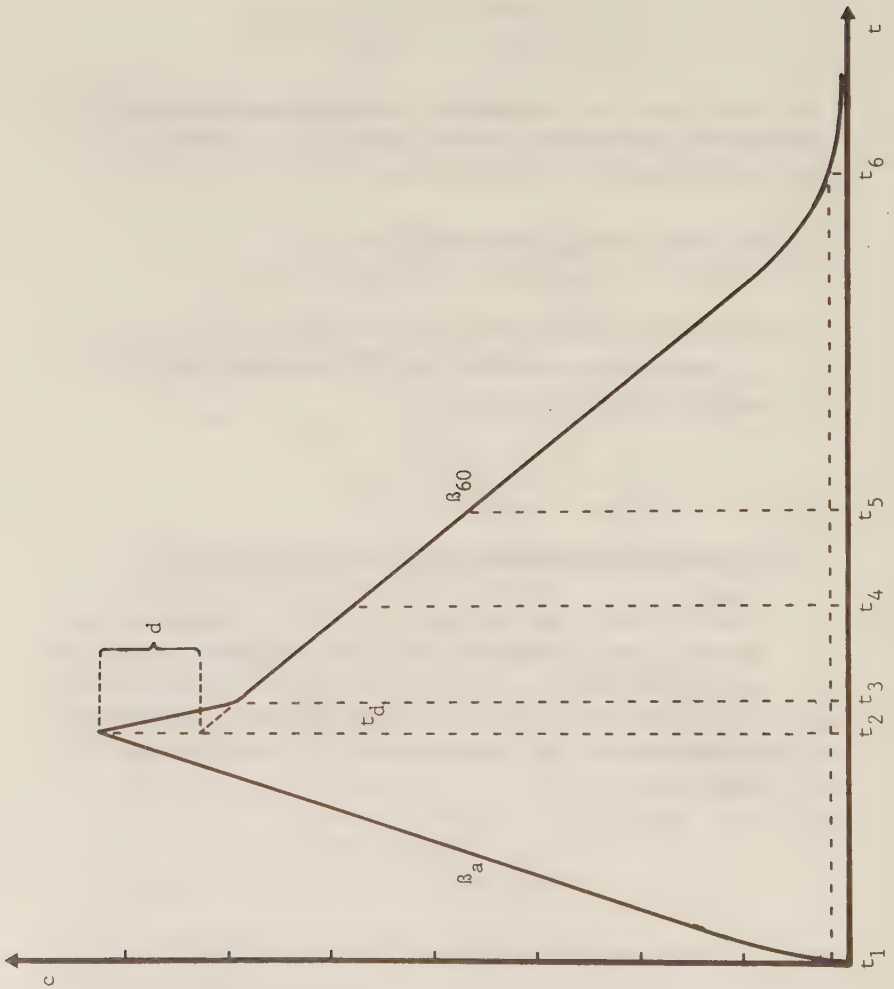


Abb.9: Unsere ideale Alkoholkurve und die Hilfspunkte
für die Ermittlung ihrer Parameter

5. ERGEBNISSE

5.1: Blutalkoholkurven und ihre Parameter

Bei allen Probanden stieg der Blutalkoholspiegel während der Infusion nahezu linear an, und erreichte am Infusionsende seinen höchsten Wert. Die maximalen Alkoholspiegel waren von Proband zu Proband recht unterschiedlich und schwankten zwischen 0,38 und 0,83 mg/ml.

Nach dem Infusionsende beobachteten wir einen steilen Abfall der Alkoholkonzentration, der mit der Verteilung des Äthanol im Gewebe zu erklären ist, und maximal 20 Minuten andauerte.

Nach dieser Phase des sogenannten Diffusionssturzes folgte dann bei allen Probanden der, mehrere Stunden andauernde praktisch lineare Abfall des Alkoholspiegels, der dann unterhalb von 0,1 - 0,2 mg/ml in einen negativ exponentiellen Verlauf überging.

Die hieraus resultierende Gesamtdauer des Alkoholabbaus (bis auf einen Restblutalkoholspiegel von 0,02 mg/ml) betrug zwischen 4,9 und 6,3 Stunden.

Die Blutalkoholkurven unserer Probanden sowie die dazugehörigen Parameter sind in den Abbildungen 10 bis 16 (Seite 34 bis 39) dargestellt.

Zum diesbezüglichen Verständnis erscheinen aber noch einige Bemerkungen notwendig:

Bei allen Probanden wurde die gleiche gewichtsbezogene Menge Alkohol von 0,5 g Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht infundiert. Auch die Infusionsgeschwindigkeit v_i (ebenfalls gewichtsbezogen) war bei allen Probanden in etwa gleich groß (ca. 0,25 mg/g h). Die trotzdem noch vorhandenen leichten Unterschiede ergaben sich durch die nicht ganz exakte Pumpgeschwindigkeit der uns zur Verfügung stehenden Infusomaten.

Außerdem hatten wir bei 2 Probanden (Nr.3 und 4) nicht von Anfang an mit konstanter Geschwindigkeit infundiert, sondern zuerst 15 Min mit 50 ml/h (entsprechend 50 g/g h dann 15 Min mit 100 ml/h und erst dann wie bei den anderen Probanden mit 250 ml/h (= 0,25 mg/g h)
Dieser gestaffelte Infusionsbeginn ist in den Kurven gut zu erkennen, bei der Berechnung der Parameter wurde dieser langsame Anstieg selbstverständlich berücksichtigt.

Bei der Infusion von Proband 3 ergaben sich nach 15 Minuten erhebliche technische Schwierigkeiten mit der Infusionspumpe, sodaß sie schließlich durch eine andere ersetzt werden mußte. Diese Zeitverzögerung bedingte die analoge Verzögerung des Infusionsendes und den atypischen Kurvenanstieg. Auch dies wurde natürlich bei der Berechnung der Parameter berücksichtigt.

Zeichenerklärung zu den Abbildungen 10 bis 15

* = Blutalkoholmeßwert

.... = Pulsrate

----- = Systolischer und diastolischer Blutdruck

Die Erläuterungen zu den Parametern finden sich im Abschnitt: "Die Auswertung der Blutalkoholkurven".

Proband 1 :

β_{60}	=	0,11	mg/ml h	v_i	=	0,27	mg/g h
r	=	0,86		β_D	=	0	mg/ml h
EDR	=	94	mg/kg h	t_D	=	0	min
$t_{0,02}$	=	5,6	h	d	=	0	mg/ml
β_a	=	0,22	mg/ml h				

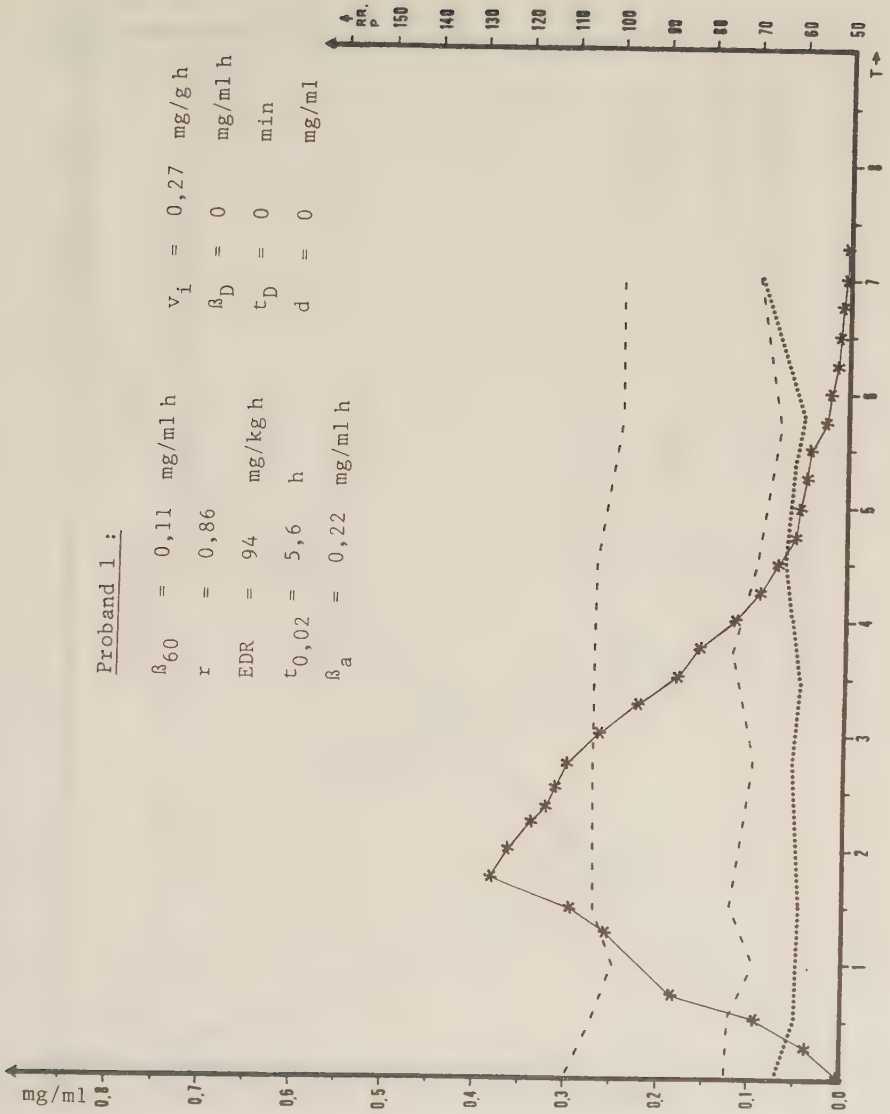


Abb.10: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 1

Proband 2:

β_{60}	=	0,14	mg/ml	v_i	=	0,27	mg/g h
r	=	0,61		β_D	=	0,41	mg/ml h
EDR	=	83	mg/kg h	t_D	=	8	min
$t_{0,02}$	=	6,28	h	d	=	0,05	mg/ml
β_a	=	0,33	mg/ml h				

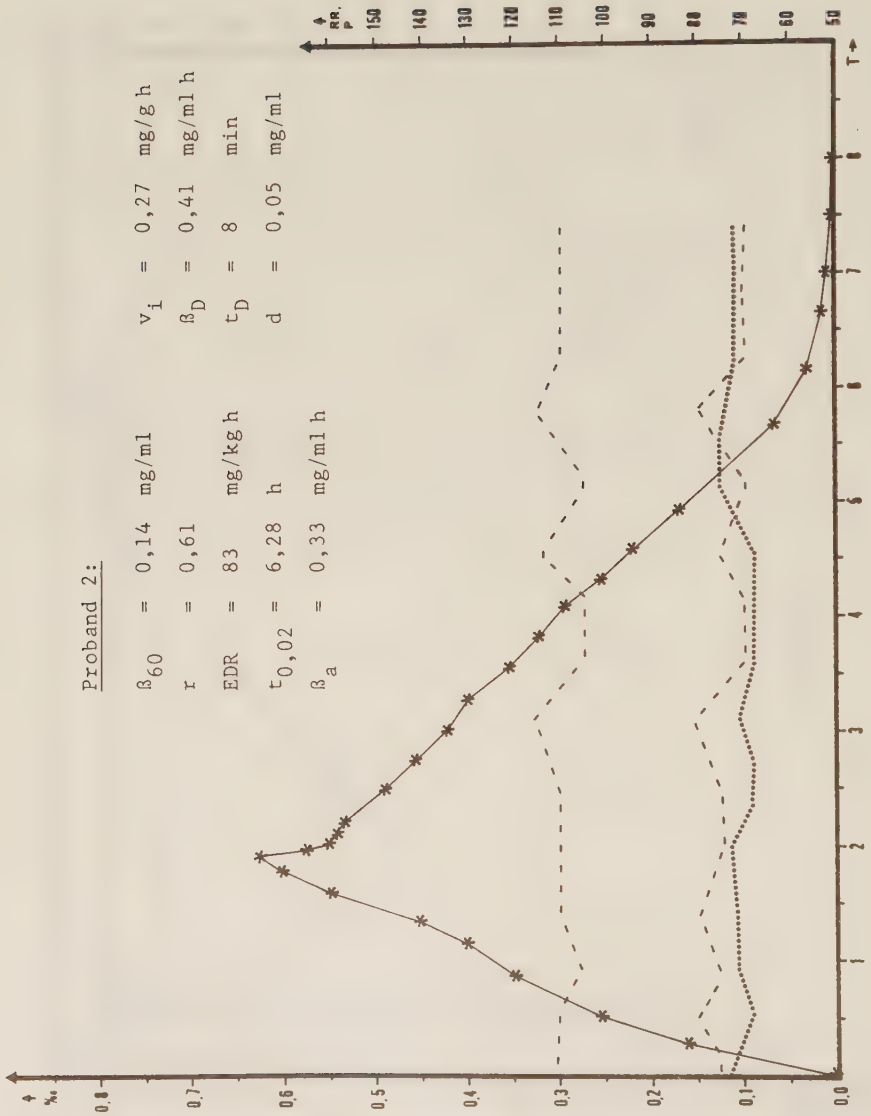


Abb.11: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 2

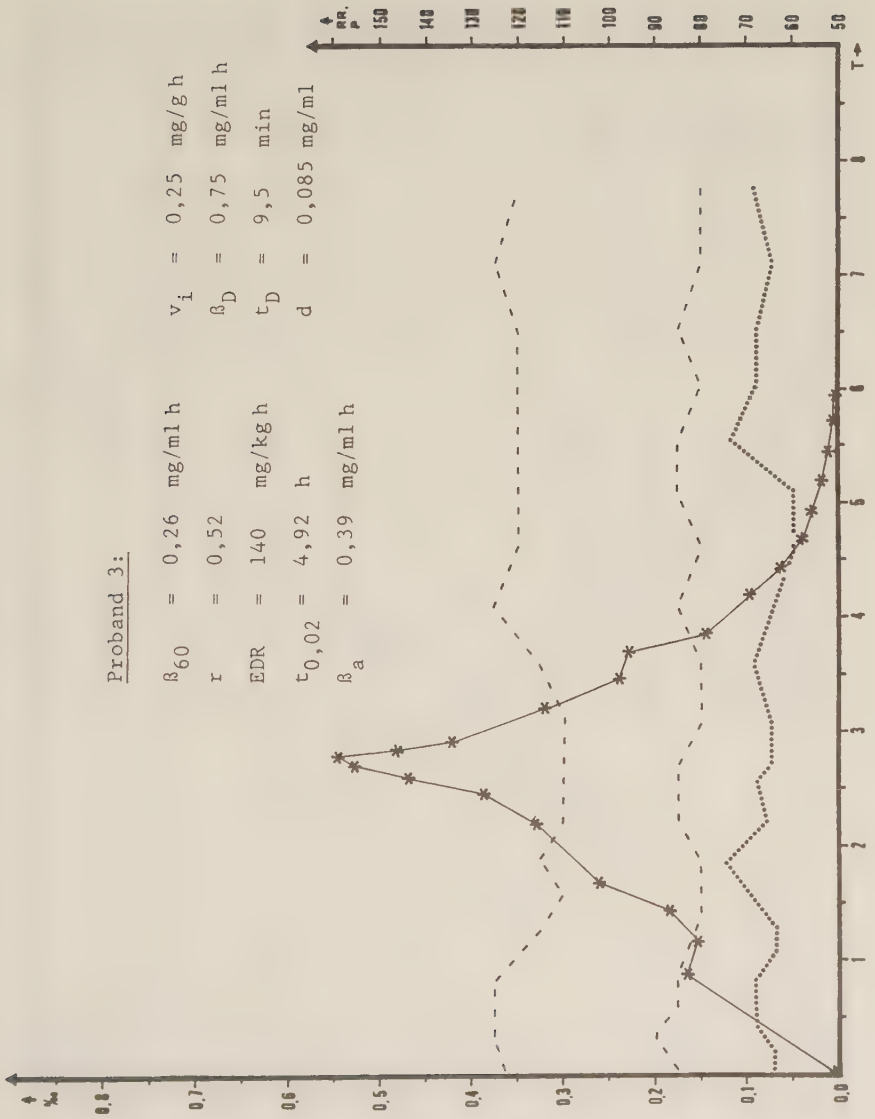


Abb.12: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Probant 3. (Zeichenerklärung siehe S)

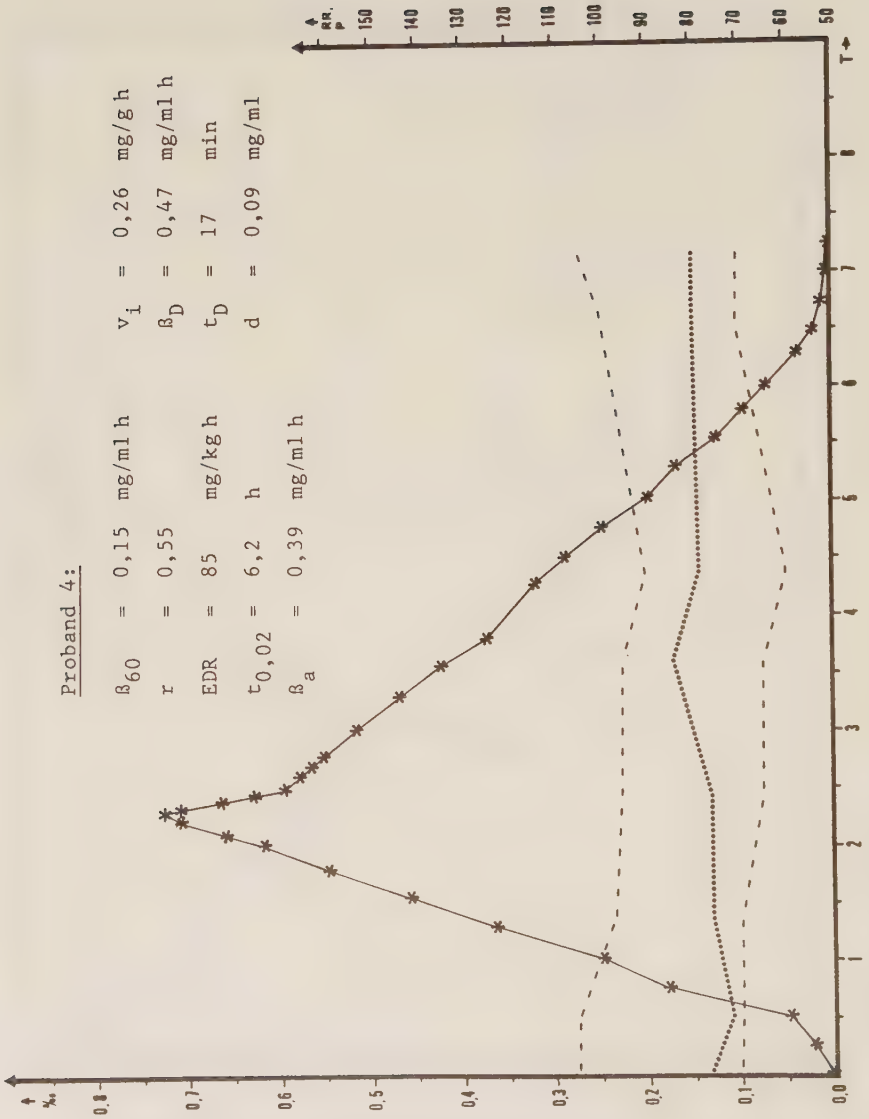


Abb.13:Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 4.(Zeichenerklärung siehe S.)

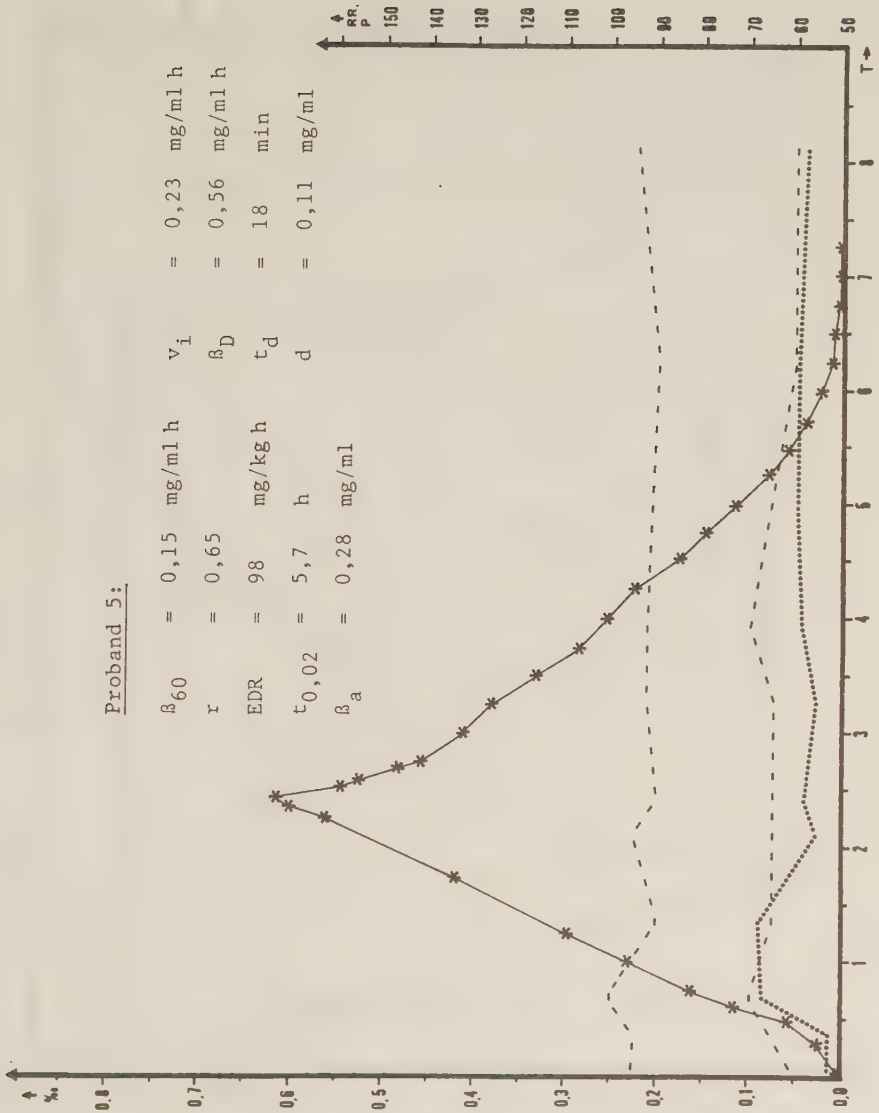
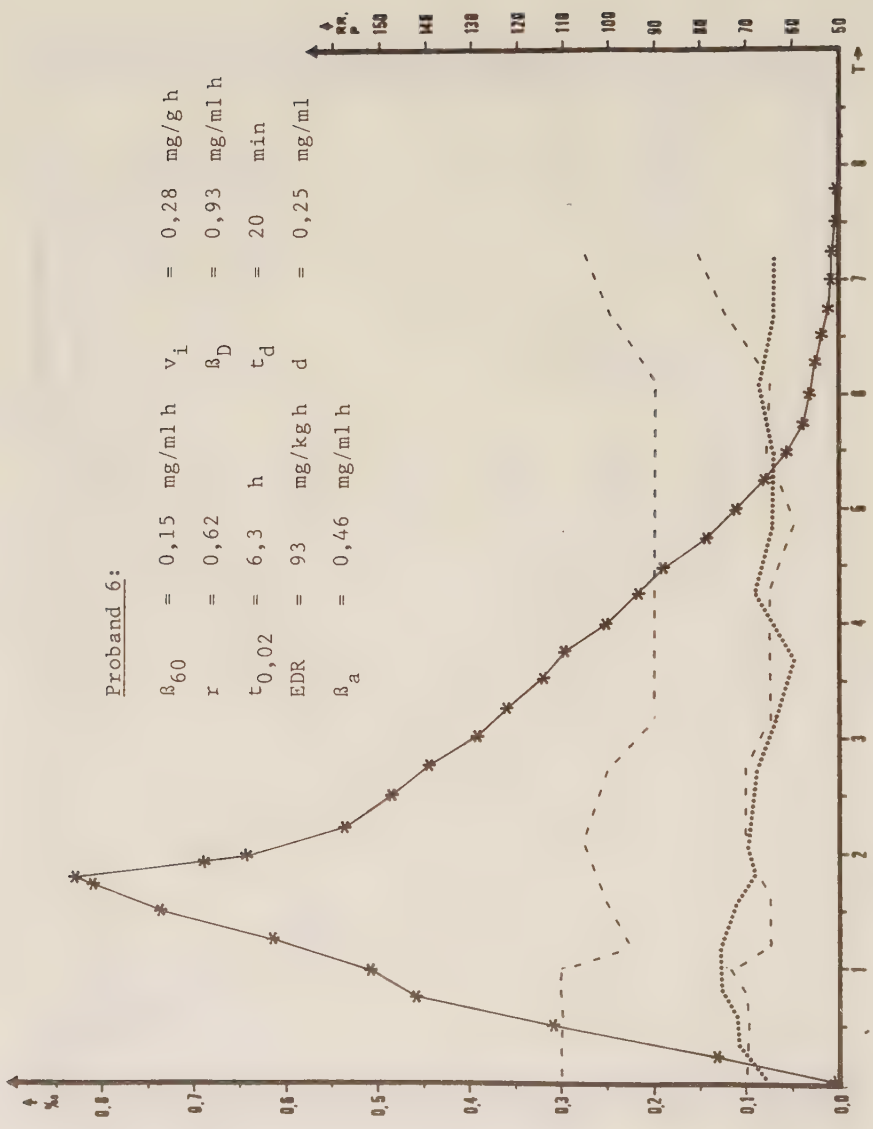


Abb.14: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 5. (Zeichenerklärung siehe S.)



Proband 6:

$B_{60} = 0.15 \text{ mg/ml h}$ $v_i = 0.28 \text{ mg/g h}$
 $r = 0.62$ $\beta_D = 0.93 \text{ mg/ml h}$
 $t_{0.02} = 6.3 \text{ h}$ $t_d = 20 \text{ min}$
 $EDR = 93 \text{ mg/kg h}$ $d = 0.25 \text{ mg/ml}$
 $B_a = 0.46 \text{ mg/ml h}$

Abb.15:Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 6.(Zeichenerklärung siehe S.)

Zusammenfassend sind die Mittelwerte der Parameter unserer Probanden sowie deren Bereiche und Standardabweichungen in Tabelle 2 dargestellt. (Eine weitergehende statistische Auswertung erscheint in Anbetracht der geringen Probandenzahl als nicht berechtigt.)

Parameter	Mittelwert	Sigma	Bereich
β_{60}	0,16 mg/ml·h	0,051	0,11 - 0,26
r	0,635	0,12	0,52 - 0,86
$t_{0,02}$	5,83 h	0,54	4,92 - 6,3
EDR	99 mg/kg·h	2,1	83 - 140
β_a	$0,325 \frac{\text{mg}}{\text{g} \cdot \text{h}}$	0,088	0,22 - 0,46
v_i	$0,26 \frac{\text{mg}}{\text{g} \cdot \text{h}}$	0,022	0,23 - 0,29
β_d	0,52 ‰/h	0,32	0 - 0,93
t_d	12,1 Min	7,63	0 - 20
d	0,1 ‰	0,084	0 - 0,25

Tab.2: Die Mittelwerte und Bereiche der Parameter unserer sechs Probanden.

5.2: Klinische Veränderungen

5.2.1: Puls und Blutdruck

Sowohl die Pulsfrequenz als auch der Blutdruck unserer Probanden wurden regelmäßig gemessen, aufgezeichnet, und graphisch in unseren Alkoholkurven dargestellt (vergleiche Abb. 10 - 15).

Es zeigte sich, daß Pulsfrequenz und Blutdruck während der Versuchsdauer sich nur unwesentlich änderten. Insbesondere zeigten sich keine Veränderungen in Abhängigkeit der Blutalkoholkonzentration, während bei allen Probanden während der Schlafphasen ein leichtes Abfallen des mittleren Blutdrucks zu beobachten ist (siehe Abb. 10 - 15 und Abb. 16). Außerdem ist bei einigen Probanden ein Ansteigen der Pulsfrequenz gegen Versuchsende zu beobachten, was mit großer Sicherheit auf eine gewisse Aufregung und Freude auf das nahe Versuchsende zurückzuführen ist.

5.2.2: Veränderungen der Hautdurchblutung

Unser ganz besonderes Interesse galt auch der Hautdurchblutung, insbesondere des Gesichtes, um das Phänomen des Flushes in Abhängigkeit der Blutalkoholkonzentration zu untersuchen.

Von unseren 6 Probanden entwickelte jedoch keiner einen, auch nur leichten Flush.

Die bei einigen Probanden durchgeführte Messung und kontinuierliche Registrierung der Hauttemperatur mittels miniaturisierter elektronischer Temperaturfühler gaben wir nach einigen Versuchen auf, da die Hauttemperatur nicht nur von der Hautdurchblutung, sondern auch sehr stark von physikalischen Größen wie Raumtemperatur, Wärmestrahlung und vor

allem Konvektion abhängig ist. Da aber sowohl Wärmeabstrahlung als insbesondere auch die Konvektion von der jeweiligen Lage des Körperteils abhängig sind, dessen Hauttemperatur gemessen wird, resultieren daraus ganz erhebliche Störungen.

5.2.3: Elektrokardiographische Veränderungen

Bei der Begutachtung der, vor Infusionsbeginn, nach Infusionsende und nach Versuchsende durchgeführten Elektrokardiogramme zeigten diese keine signifikanten Veränderungen.

5.2.4: Schlaf

Fünf unserer Probanden schliefen ein bis zwei Stunden nach Infusionsende ein. Die Schlafdauer betrug zwischen 1 und 1,5 Stunden, wie in Abb. 16 ersichtlich ist.

Es ist jedoch stark anzuzweifeln, ob dieser Schlaf allein auf die Alkoholwirkung zurückzuführen ist, oder ob nicht die, nach Infusionsende ruhigere Atmosphäre, zusammen mit einem, am Nachmittag physiologisch vorhandenen Schlafbedürfnis für diese Schlafperiode verantwortlich ist.

5.3: Subjektive Alkoholwirkungen

5.3.1: Die subjektive Einschätzung des Alkoholspiegels

Unsere Probanden waren von uns zwar über die theoretisch maximale Höhe des Blutalkoholspiegels aufgeklärt worden, nicht jedoch über die Geschwindigkeit der Alkoholfuhr und dem genauen Infusionsbeginn (die Infusionslösung und der Infusomat konnten von den Probanden nicht eingesehen werden).

Trotzdem schätzten zwei Probanden (Prob. 1 und 2) während der Infusion die entsprechende Menge Bier, die sie jetzt "getrunken hätten".

Die anderen Probanden konnten die verabreichte Menge Alkohol nicht quantifizieren, obwohl auch sie mehr oder weniger starke Wirkungen des Alkohols bei sich feststellten, (bei Proband 6 allerdings nur minimal). Diese seien im folgenden nun kurz beschrieben:

5.3.2: Durst und Mundtrockenheit

Das Gefühl der Mundtrockenheit oder des Durstes war uniform eine bei allen unseren Probanden zu beobachtende Wirkung, die bei einem Blutalkoholspiegel zwischen 0,05 und 0,2 Promille begann.

Dieses Gefühl der Mundtrockenheit nahm während der weiteren Infusion langsam zu, um dann nach Infusionsende schnell abzufallen (siehe Abb. 16).

Dieses Durstgefühl könnte dabei nach oralem Alkoholgenuß letztendlich zu einem Circulus vitiosus führen, wenn zum Löschen desselben weiterhin alkoholische Getränke verwendet werden.

5.3.3: Heiterkeit

Alle Probanden wirkten ab einer Alkoholkonzentration von 0,1 bis 0,2 Promille etwas angeheitert und entspannt. Dies zeigte sich vor allem dadurch, daß sie etwas freier redeten, und leichter zu erheitern waren.

Diese, an und für sich schon seit der Antike bekannte Alkoholwirkung war aber erstaunlicherweise nach dem Ende der Infusion kaum mehr zu beobachten.

5.3.4: Leichtigkeitsgefühl in den Extremitäten

Drei unserer Probanden (1,3 und 5) gaben während der Infusion ab einem Alkoholspiegel von etwa 0,1 % ein Schweregefühl in den Extremitäten an, welches von einem Leichtigkeitsgefühl in Armen und Beinen ab einem Blutalkoholspiegel von 0,2 % gefolgt wurde. Gleichzeitig meinten die Probanden aber nun, daß ihnen das Sprechen schwerer falle ("Zunge schwer"), was wir objektiv nicht bestätigen konnten.

5.3.5: Wärmeempfindung

Vier unserer Probanden (2,3,5 und 6) gaben während der Infusion von etwa 0,15 % ein Wärmegefühl an.

Die Wärme wurde dabei von drei Probanden (2,3 und 6) vor allem im Gesicht bemerkt, während Proband 5 nur ein leichtes Wärmegefühl in den Händen angab.

Wie die meisten anderen Alkoholwirkungen verschwand jedoch bei allen Probanden das Wärmegefühl kurz nach Infusionsende.

5.3.6: Geschmacksempfindung

Von unseren 6 Probanden gaben 2 während der Infusion auch eine Geschmacksempfindung an:

Proband 1 bemerkte etwa eine Stunde nach Infusionsbeginn (etwa 0,2 %) einen leichten unangenehmen, etwas bitterlichen Zitronengeschmack, von dem er meinte, daß dieser auch durch das vorhandene Durstgefühl kommen könnte.

Probandin 3 gab nach etwa einer halben Stunde einen komischen anisartigen Geschmack an, der aber weder kontinuierlich, noch bis zum Infusionsende wahrgenommen wurde.

Prob.1	0	1	2	3	4	5	6	7	8 h
▲ MMMMMMMMMMMMMM GGGGGGGGGGGG LLLLLLLL AAAAAA									
▼ MMMMMMMMMMMMMMMM MMMMMMMMMMMMMMMM MMMMMMMMMMMMMMMM AAAAAA									
▼ GG GGGGGG MMMMMMMMMMMMMMMM AAAAAA									
▼ MMMMMMMMMMMMMMMM AAAAAA									
▼ MMMMMMMMMMMMMMMM AAAAAA									
▼ MMMMMMMMMMMMMMMM AAAAAA									

Abb.16: Die subjektiven und objektiven Alkoholwirkungen bei unseren 6 Probanden in der Übersicht.

▲ = Infusionsende ▼ = Versuchsende

A = Proband wirkt angeheitert

G = Geschmacks- und Geruchsempfindung

W = Wärmegefühl

M = Mundtrockenheit, Durst

S = Schlaf

L = Leichtigkeitsgefühl in den Extremitäten

5.3.7: Der subjektive Vergleich von oraler und parenteraler Alkoholgabe

Von unseren Probanden gaben zwei (1 und 3), der parenterale "Alkoholgenuß" sei angenehmer bzw. schöner als die orale Alkoholaufnahme, natürlich abgesehen von dem etwas unangenehmeren "Procedere" der Infusion.

Im Gegensatz dazu bemerkte unser Proband 6 nach seinen Angaben außer einer leichten Mundtrockenheit überhaupt keine Alkoholwirkung, sodaß wir während des Versuchs schon fast im Zweifel waren, ob wir nicht aus Versehen eine Infusionslösung ohne Alkohol verwendet hätten.

Interessanterweise meinte er andererseits, daß er nach der gleichen Menge Alkohol in alkoholischen Getränken schon stark betrunken wäre.

Auch die restlichen Probanden gaben, wie schon erwähnt, nur recht schwache Alkoholwirkungen an:

So kam es in keinem Fall zu Erscheinungen wie subjektive Hitzgefühl, Übelkeit, Tachykardie, Blutdruckabfall oder der Ausbildung eines Flush.

6. DISKUSSION

6.1: Unsere Versuchsanordnung

Die in dieser Arbeit untersuchten Probanden sind hoch selektiert: Es handelt sich ausnahmslos um Asiaten, die alkoholische Getränke gut vertragen, und bei denen durch Enzymuntersuchungen aus Haarwurzeln usual Acetaldehyddehydrogenase nachgewiesen wurde. Ihr habitueeller Alkoholkonsum bewegte sich durchschnittlich zwischen 15 und 125 Gramm reinen Alkohols pro Woche.

Zu Beginn unseres Versuches selbst waren unsere Probanden nüchtern, und hatten mindestens 12 Stunden keinen Alkohol mehr zu sich genommen.

Im Versuch infundierten wir unseren Probanden intravenös 0,5 Gramm Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung während zwei Stunden.

Bei zwei Probanden begannen wir die Infusion stufenweise mit einer Geschwindigkeit von 50 ml/h, um dann über 100 ml/h auf die Endfusionsgeschwindigkeit von 250 ml/h zu kommen, mit der wir bei den anderen Probanden von vorneherein begonnen hatten.

Bei dieser verhältnismäßig langsamen Alkoholzufuhrsgeschwindigkeit zeigten sich keine der von Chang (1976), Chapman (1951), und Fuchs (1967) beschriebenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, oder gar der bei sehr hohen Dosierungen auftretenden Atemdepression.

Zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration entnahmen wir aus einer im kontralateralen Arm situierten Venenverweilkanüle alle 15 Minuten, und 15 Minuten vor und nach Infusionsende sogar alle 5 Minuten Blutproben in heparinisierte Spritzen.

Die eigentliche Alkoholbestimmung erfolgte sofort nach Gewinnung der Proben gaschromatographisch.

Es zeigte sich, daß eine sehr rasche und zeitlich exakte Abnahme der Blutproben von größerer Bedeutung für die Ermittlung der Alkoholabbaukurve ist, insbesondere zur Zeit des sogenannten Diffusionssturzes, wo die Intervalle der Blutabnahme von 5 Minuten schon fast zu lang sind.

Die erhaltenen Blutalkoholkonzentrationen wurden von uns aufgelistet, und in Abhängigkeit der Zeit graphisch dargestellt.

Während dem gesamten Versuchsverlauf beobachteten wir unsere Probanden, und notierten regelmäßig den Blutdruck, die Pulsfrequenz, die Änderung der Hautdurchblutung und sonstige subjektive und objektive Veränderungen unserer Probanden, wie dies auch von Mizoi angegeben wurde (52,53,54).

6.2. Auswertung der Ergebnisse

Aus den erhaltenen Daten berechneten wir dann die "Ethanol degradation rate" EDR (= stündliche Alkoholabbaurate pro kg Körpergewicht), und die Widmarkschen Faktoren β_{60} und r .

Im Mittel erhielten wir Werte von 99 mg/kg h für die EDR, 0,16 mg/ml für β_{60} und ein r von 0,64.

Damit konnten die in der Literatur genannten Werte bestätigen, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Probanden n m/w		β_{60} mg/ml	EDR mg/kg · h	r	Veröffentlichung
20	m	0,15	102	0,68	Widmark 1932
10	w	0,16	102	0,55	
16	m	0,14	97	0,71	Elbel 1956
16	w	0,13	97	0,59	
53		0,13			Akabane 1963
25		0,16	110	0,71	Mizoi 1976
6		0,16	99	0,64	Eigene Werte

Tab.3: β_{60} , EDR, und r in der Literatur
im Vergleich mit unseren Werten

Es zeigt sich jedoch, daß mit diesen, auf der Einkompartimentvorstellung beruhende Parametern, die Blutalkoholkurve unserer Probanden, insbesondere im Bereich des Diffusionssturzes, nur sehr ungenau beschreiben werden können. Aus diesem Grund führten wir noch die Parameter d , t_d , und β_d sowie $t_{0,02}$ ein, wobei d die durch Diffusionsvorgänge entstandene Überhöhung des rechnerisch maximalen Blutalkoholspiegels darstellt, t_d die Zeitdauer und β_d die Steilheit des Diffusionssturzes ist, und $t_{0,02}$ die Zeitdauer beschreibt, in der der Blutalkoholspiegel über 0,02 Promille betrug. Für diese letztgenannten Parameter fanden wir dabei in der Literatur noch keine Vergleichswerte.

Die Form unserer Kurven stimmte dabei mit den in jüngster Zeit von Wilkinson und Vestal (71,75) veröffentlichten Alkoholabbaukurven gut überein:

Nach fast linearem Ansteigen der Blutalkoholkonzentration während der Periode der konstanten Alkoholinfusionsgeschwindigkeit kam es bei allen Probanden erwartungsgemäß zum höchsten Blutalkoholwert am Ende der Infusion.

Dessen Wert ist dabei in hohem Maße von dem Verteilungsfaktor r abhängig, dessen Wert bei unseren Probanden zwischen 0,52 und 0,86 schwankte.

So beobachteten wir bei einigen Probanden doppelt so hohe Blutalkoholspiegel wie bei einem Probanden mit einem sehr hohen Verteilungsfaktor r .

Nach Infusionsende fiel der Blutalkoholwert während des sogenannten Diffusionssturzes, dessen Höhe zwischen Null und 0,25 Promille betrug, während 0 bis 20 Minuten sehr steil ab, um dann, in die sogenannte Pseudolineare Abbau-phase, die durch β_{60} gut zu beschreiben ist, überzugehen. Dieser pseudolineare Verlauf ging dann bei allen Probanden unterhalb von etwa 0,1 - 0,2 Promille in einen exponentiellen Verlauf über.

Dabei ermöglichten unsere Daten und Kurven jedoch keine Rückschlüsse, welche Rolle beim Alkoholabbau das MEOS oder die Katalase spielen. Da aber deren Michaelis-Menten-Konstante experimentell etwa zwanzigfach höher sind, als die der ADH (71), dürften diese beiden anderen Enzymsysteme bei den von uns verwendeten niedrigen Alkoholkonzentrationen nur eine sehr geringe Rolle spielen.

Von sehr großem Interesse wäre auch die Bestimmung des ADH-Typs. Wir führten dessen Bestimmung jedoch nicht durch, da sich die ADH-Type derzeit nur durch den recht invasiven Eingriff einer Leberbiopsie zuverlässig bestimmen läßt.

6.3: Beobachtete Alkoholwirkungen

Während des Versuches, hielten wir die Probanden ständig unter Beobachtung und notierten alle objektiven und subjektiven Veränderungen:

Es zeigte sich dabei, daß die Alkoholinfusion bei allen Probanden ab etwa 0,1 Promille ein mehr oder weniger starkes Durstgefühl und Mundtrockenheit auslöste, während sie

gleichzeitig deutlich entspannter waren.

Während des Versuches schliefen fast alle Probanen dabei mehr oder weniger lange ein -, die Schlafphasen standen jedoch in keiner Relation zum Blutalkoholspiegel.

Auch die Pulsrate und der Blutdruck sowie die durchgeführten Elektrokardiogramme zeigten keine alkoholbedingten Veränderungen.

6.4: Der Vergleich mit den anderen Gruppen

Gleichzeitig mit dieser Untersuchung wurden ähnliche Versuche bei zwei anderen Probandengruppen durchgeführt: Die erste dieser Gruppen bestand aus Kaukasiern, bei denen eine normale ALDH enzymatisch gesichert war, und die zweite Gruppe bestand aus Asiaten mit enzymatisch nachgewiesener atypischer ALDH.

Beim Vergleich der drei Gruppen zeigte sich, daß praktisch kein Unterschied zwischen den Asiaten mit typischer ALDH und den Kaukasiern besteht.

Ganz im Gegensatz dazu zeigten alle Probanden der Gruppe mit atypischer ALDH mehr oder weniger starke Zeichen von Flush, wobei drei Probanden einen High-flush nach Mizoi entwickelten. Außerdem stieg bei allen diesen Probanden die Pulsfrequenz deutlich an, und sie wurden während des Versuches abnorm müde, und gaben eine mehr oder weniger starke Übelkeit an, sodaß sie den Versuch im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen als unangenehm bezeichneten. Bei den Probanden mit High-flush zeigte sich außerdem eine Abflachung der T-Wellen im EKG und ein nichtlinearer Verlauf der Blutalkoholkurve.

Wegen der genaueren Untersuchungsergebnisse der beiden anderen Gruppen sei jedoch auf die beiden Dissertationen von E. Greiner und P. Ongko verweisen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Alkoholismus ist heute ein ständig wachsendes Problem in fast allen Ländern der Welt. Für sein Verständnis scheinen neben dem kulturellen und sozialen Hintergrund, die Pharmakodynamik und -kinetik von Äthanol von herausragender Bedeutung zu sein.

Nach eingehender Diskussion der Pharmakologie des Äthanols wird in dieser Arbeit über Alkoholinfusionsversuche bei 6 Asiaten mit biochemisch gesicherter usual ALDH berichtet:

Den Probanden wurden innerhalb 2 Stunden 0,5 Gramm Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht infundiert, und alle 15 Minuten die Blutalkoholkonzentration gaschromatographisch bestimmt. Außerdem wurden Pulsfrequenz, Blutdruck sowie alle objektiven und subjektiven Veränderungen der Probanden registriert.

Mittels der so erhaltenen Daten erstellten wir genaue Blutalkoholkurven unserer Probanden, und berechneten die Alkoholabbaugeschwindigkeit EDR, die Widmarkschen Faktoren β_{60} und r , sowie die Parameter t_d , d und β_d , die den Diffusionssturz beschreiben, wobei wir die in der Literatur genannten Werte bestätigen konnten, und keine Unterschiede zwischen Asiaten mit usual ALDH und Kaukasiern mit der gleichen Enzymkonstellation fanden.

Es zeigte sich außerdem, daß Alkohol schon in sehr geringen Dosierungen, vor allem beim Ansteigen der Blutalkoholkonzentrationen, mehrere recht typische Wirkungen hat, von denen vor allem Mundtrockenheit, Entspannung, sowie Wärme und Leichtigkeitsgefühl zu nennen sind. Ganz im Gegensatz dazu konnten wir keine alkoholbedingten Veränderungen der Pulsfrequenz, des Blutdruckes und des Elektrokardiogrammes beobachten.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allgöwer M.: Chirurgie, generale et spéciale.
Berlin 1979
2. Ammon H., Estler C., Heim F.: Der Einfluß von Acetaldehyd auf Coenzym-A Aktivität und Atmung von Leber und Hirnmitochondrien. Biochem.Pharmacol.16, 769-776, 1967
3. Ammon H.; Estler C.J., Heim F.: Inactivation of coencym - A by ethanol. Acetaldehyde as a mediator of the inactivation of coenzym - A following the administration of ethanol in vivo.
Biochm.Pharmacol.18: 29 - 33, 1969
4. Azevedo E.S., Da Silva C.B., Taveres-Neto J.: Human alcoholdehydrogenase ADH₁, ADH₂ and ADH₃ loci in a mixed poulation of Bahia, Brazil.
Ann.Hum.Genet.39: 321 - 327, 1976
5. Battegay R.: Alkoholismus bei Frauen in:
Schriftenreihe zum Problem der Suchtgefahren 15,
Hamm 1970
6. Brown N.A., Goulding E.H., Fabro S.: Ethanol embryo-toxicity: direct effects on mammalian embryos in vitro. Science 206: 573 - 575, 1979
7. Buddecke E: Grundriß der Biochemie, Berlin 1977
8. Chung H.J.: Arresting premature labor.
Am.J.Nurs.76: 810 - 812, 1976
9. Chapman E.R., Williams P.T.: Intravenous alcohol as an obstetrical analgesia. Am.J.Gynecol.61:
676 - 779, 1951
10. Cohen S.: The pharmacology of alkohol.
Postgrad.Med.64: 97 - 100, 1978
11. Collins M.A., Num W.P., Borge G.F., Teas G., Goldfarb C: Dopamine related tetrahydroisoquinolines: significant urinary excretion by alcoholics after alcohol consumption. Science 208: 1184 - 1186, 1979

12. Cooke A.: Gastrin release by ethanol
Gastroenterology 68: 192 - 193, 1975
13. Davis V.E.,Walsh M.J.: Alcohol,amines and
alcaloids,a passible biochemical basis for alcohol
addiction. Science 167: 1005 - , 1970
14. Dundee J.W.,Isaak M.: Dosage studies with intra-
venous ethanol. Br.J.Anesth.41: 554 ,1969
15. DundeeJ.W.,Knox J.W.,Isaak M.: Blood,urine and
breath levels after rapid intravenous infusion of
ethanol. Br.Med.J. 3: 552 - 554, 1970
16. Edwards J.A.,Evans P.: Ethanol metabolism in
subjects posessing typical and atypical liver
alcoholdehydrogenase. Clin.Pharmacol.Ther.8:
824 - 829, 1967
17. Elbel H.: Blutalkohol Stuttgart 1956
18. Feinman L.,Lieber C.: Liver desease in alcoholism.
in: Kissin B,Begleiter H.: Teh biology of alkoholism.
Vol 3,303 - 338, New-York 1974
19. Feldstein A.: Effect of ethanol on neurohumoral
amine metabolism. in: Kissin B.,Begleiter H.:
The biology of alkoholism.Vol 1: 127 - 159, 1971
20. Feuerlein W.: Alkoholismus:Bedingungen,Auswirkungen,
Behandlung. Schriftenreihe zum Problem der Suchtge-
fahren 16,Hamm 1971
21. Feuerlein W.: Alkoholismus,Mißbrauch und Abhängigkeit
Stuttgart 1975
22. Forsander D.A.:Chemical changes of ethanol in the
body. Int.J.Neurol.: 156 - 167, 1974
23. Forster B.,Joachim H.: Blutalkohol und Straftat.
Stuttgart 1975
23. Fukui M., Wakasugi C. : Liver alcohol dehydrogenase
in Japanese population. Jap.J.Leg.Med.26: 46 - 51, 1972

24. Fuchs F., Fuchs A.R., Problete V.F., Risk A.:
Effect of alcohol on threatened premature labor.
Am.J.Obstet.Gynecol.99: 627 - 633, 1967
25. Gaydos A.: The metabolism of alcohol. Hepatic
oxidation of ethanol. Its biochemical action in the
liver. Ann.Biol.Clin.32 : 405 - 411, 1974
26. Geldmacher v.Malinckrodt M., Machbert G., Harada S.,
Agarwal D.P., Goedde H.W.: Alkoholmetabolismus
bei Kaukasiern und Mongoloiden. Persönlich
überlassenes Vortagsmanuskript, 1981
27. Geldmacher-v.Malinckrodt M., Machbert G., Harada S.,
Agarwal D.P., Goedde H.W.: Alkoholmetabolismrate
in caucasians and mongoloids. Persönlich überlassenes
Manuskript. 1982
28. Goedde H.W., Harada S., Agarwal D.P.: Racial differences
in alcohol sensitivity. A new hypothesis.
Human.Genet.51 : 331 - 334, 1979
29. Goedde H.W., Agarwal D.P.: Alkoholmetabolisierende
Enzyme: Eigenschaften, genetisch bedingte Heterogenität
und Bedeutung für den Alkoholstoffwechsel des Menschen.
J.Clin.Chem.Clin.Biochem.19 : 179 - 189, 1981
30. Greenfield N.J., Pietrusco R.: Two aldehyd dehydro-
genases from human liver. Isolation via affinity
chromatography and characterisation of the isozymes.
Biochim.Biophys.Acta 483 : 35 - 45, 1977
31. Hamperl H., Eder M., Gedick H.: Lehrbuch der Allge-
meinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
Berlin, 1975
32. Harada S., Agarwal D.P., Goedde H.W.: Human liver
alcoholdehydrogenase isoenzyme variations. Improved
separation methods using high voltage starch-gel
electrophoresis and isoelectric focusing.
Human.Genet.40 : 215 - 220, 1978

33. Harada S., Misawa S., Agarwal D.P., Goedde H.W.:
Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in the Japanese: isoenzyme variation and its possible role in alcohol intoxication.
Am.J.Human.Genet.32: 8 - 15, 1980
34. Himwich H.E., Callison D.A.: The effects of alcohol on evoked potentials of various parts of the central nervous system of the cat. In: The biology of alcoholism Vol.2: 67 - 84, 1972
35. Hultman E.: Metabolism of alcohol. Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl, 55: 58 - 65, 1974
36. Jahrbuch zur Frage der Suchtgefahren, Neuland Verlagsgesellschaft, Hamburg 1981
37. Johnston R.E., Reier C.E.: Acute respiratory effects of ethanol in man. Clin. Pharmacol. Ther. 14: 501 - 508, 1973
38. Kalant H.: Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol, effect on biological membranes
In: Kissin B., Begleiter H.: The biology of alcoholism Vol.1: 1 - 64, 1971
39. Karlson P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Stuttgart 1980
40. Klatsky A.L., Fireidmann G.D., Siegel A.B., Gerard M.J.: Alcohol consumption and blood pressure.
N.Engl.J.Med.296: 1194 - 2000, 1977
41. Kopun M., Proping P.: The kinetics of alcohol absorption and elimination in twins and supplementary repetitive experiments in single objects.
Eur.J.Clin.Pharmacol.11: 337 - 344, 1977
42. Körber H.: Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen. Erlangen 1980 (Diss)

43. Korsten M.A., Matsuzaki S., Feinman L.:
High blood acetaldehyde levels after ethanol
administration. Differences between alcoholic
and nonalcoholic subjects.
N.Engl.J.Med. 292 : 286 - 389, 1975
44. Lieber C.S., De Carli L.M.:
Ethanol oxidation by hepatic microsomes:
Adaptive increase after ethanol feeding.
Science 162 : 917 - 918, 1968
45. Lieber C.S., De Carli L.M.:
Hepatic Microsomes: A new site for ethanol oxidation.
J.Clin.Invest. 47 : 62a - 63a, 1968
46. Lieber C.S., De Carli L.M.:
Metabolism of ethanol and alcoholism,
racial and aquired factors.
Annals of Intern.Med.,76 : 326 - 327, 1972
47. Lieber C.S., De Carli L.M.:
The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing
system (MEOS) for ethanol oxidation in vivo.
J.Pharmacol.Exp.Ther.181 : 279 - 287, 1972
48. Lieber C.S.: The metabolism of alcohol.
Sci.Am. 234 : 25 - 33, 1976
49. Lieber C.S.: Pathogenesis and early diagnosis
of alcoholic liver injury.
N.Engl.J.Med. 298 : 888 - 893, 1978
50. Machata G.,Prokop L.:
Alkoholabbau und Acetaldehyd.
In: Blutalkohol, 281 - 284 , 1971

51. Maling H.M.: Toxicology of single doses of ethyl alcohol . In: Trémolières J: Alcohol and derivatives Vol 2, International Enzyklopedia of Pharmacology and therapeutics, Sect 20:277 - 299, 1970
52. Mizoi Y.: Individual differences in the response to alcohol.
Jpn.J.Alcohol.Stud. 30 (3) : 137 - 168 , 1976
53. Mizoi Y., Hishida S., Ijiri J.: Individual differences in facial flushing and blood acetaldehyde level after alcohol ingestion. Vortrag bei der : International Conference of animal models in alcoholresearch, Helsinki 1979
54. Mizoi Y., Ijiri I., Tatsuno Y., Kijima T., Fujiwara S., Adachi J.: Relationship between facial flushing and bloodalcohol and acetaldehyde levels after alcohol intake. In : Pharmacology, biochemistry and behaviour 10: 303 - 311, 1979
55. Mizoi Y., Hishida S., Ijirii I., Maruyama J., Asakura S., Kijima T., Okada T., Adachi J.: Individual differences in blood and breath acetaldehydelevels and urinary excretion of catecholamines after alcohol intake. In: Alcoholism: Clinical and experimental research, Vol 4, No 4: 354 - 360, 1980
56. Muehlberger C.W.: The physiological action of alcohol. JAMA 167: 1842 - 1845, 1958
57. Myerson R.M.: Effects of alcohol on cardiac and muscular function. In: Israel Y., Mardones J.: The biology of alcoholism : 183 - 208, New-York 1971
58. Piper W.: Innere Medizin. Berlin 1974
59. Pschyrembel W.: Klinisches Wörterbuch. 253. Auflage , Berlin 1977

60. Ritchie J.M.: The aliphatic alcohols. In: Goodman L.S., Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics. 135 - 145, London 1980
61. Schettler G.: Innere Medizin Stuttgart 1976
62. Seifert P.: Grundlagen der Blutalkoholforschung. Leipzig 1955
63. Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie Stuttgart 1976
64. Smith M., Hopkinson D.A., Harris H.: Developmental changes and polymorphism in human alcohol dehydrogenase. Ann.Hum.Genet.34: 251 - 271, 1971
65. Stamatoyannopoulos G., Chen S.H., Fukui F.: Liver alcohol dehydrogenase in Japanese: High population frequency of atypical form and its possible role in alcohol sensitivity. Am.J.Hum.Genet.27: 789 - 796, 1975
66. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Tabelle der Sterbefälle an Alkoholismus. ICD Pos No 303
67. Stokes P.E.: Alcohol-endocrine relationships. In: Kissin B., Begleiter H.: The biology of alcoholism Vol 1: 397 - 436, New-York 1971
68. Teng Y.S., Jehan S., Lie-Injo L.E.: Human alcohol dehydrogenase ADH₂ and ADH₃ polymorphisms in ethnic Chinese and Indians of West Malaysia. Human.Genet.53: 87 - 90, 1979
69. Turner T.B., Mezey E., Kimball A.W.: Measurement of alcohol-related effects in man: chronic effects in relation to levels of alcohol consumption. John Hopkins Med.J.5: 235 - 248, 1977
70. Urban und Schwarzenberg: Reallexikon der Medizin München 1976

71. Vestal R., Mc Guire E., Tobin J., Andres R.,
Norris A., Mezey E.:
Aging and ethanol metabolism.
Clin.Pharmacol Ther. 21: 343 - 354 , 1977
72. Walgren H., Barry H.:
Actions of Alcohol. Vol 1 und 2, New - York
73. Von Wartburg J.P.: In: Kissin B., Begleiter H.:
The biology of alcoholism. Vol 1, New-York 1971
74. Widmark E.M.: Die theoretischen Grundlagen und
die praktische Verwendbarkeit der gerichtsmedi-
zinischen Alkoholbestimmung.
Fortschritte der naturwissenschaftlichen
Forschung 11: 1932
75. Wilkinson P.A., Sedman A.J., Sakmar E.,
Earhart R.H., Weidler D.J., Wagner J.C.:
Blood ethanol concentrations during and following
constant rate intravenous infusions of alcohol.
Clin.Pharmacol.Ther. 19: 213 - 223 , 1976

An dieser Stelle möchte ich dem Direktor des
Instituts der Rechtsmedizin, Herrn Professor
Dr.H.B. Wuermeling für die Bereitstellung
eines Arbeitsplatzes meinen aufrichtigen
Dank aussprechen.

Frau Professor Dr.Dr.M. Geldmacher - von
Mallinckrodt und Herrn Professor Dr.G.
Machbert danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas und stete Hilfsbereitschaft.

Mein Dank gilt auch ganz besonders meinen Eltern
und meiner Schwester, die mir durch Abnahme vieler
Sorgen und Alltagsprobleme ein schönes und
zügiges Studium ermöglichten.

Rainer Sachse, im Mai 1983

COPY-SHOP

Pfarrstraße 9

8520 Erlangen Tel. 28525